MÉMOIRES

DU

MUSÉUM NATIONAL

D'HISTOIRE NATURELLE

NOUVELLE SÉRIE

TOME XXI

FASCICULE 6

PAUL ROTH

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DE LA THYROXINE ET DES SUBSTANCES ANTAGONISTES

DANS LA MÉTAMORPHOSE EXPÉRIMENTALE DES BATRACIENS ANOURES

PARIS

ÉDITIONS DU MUSÉUM

36, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)

1946

Juin 1946

Source : MNHN, Paris

Les **Mémoires du Muséum national d'Histoire naturelle** paraissent sans périodicité fixe. Chaque volume est formé d'un nombre variable de fascicules, publiés isolément et ne contenant qu'un seul mémoire.

Les auteurs reçoivent 25 tirages à part de leurs travaux, brochés et sous couverture. Ils s'engagent à ne pas les mettre dans le commerce.

Le prix de l'abonnement, pour un volume, est de *400 francs*.

Le montant des abonnements et les demandes de fascicules doivent être adressés au *Muséum national d'Histoire naturelle, service des ventes*, 36, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, Paris (5e).

Compte chèques postaux : Paris 124-03.

ÉDITIONS DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

36, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, Paris

Archives du Muséum national d'Histoire naturelle (commencées en 1802 comme *Annales du Muséum national d'Histoire naturelle*). (Un vol. par an, 600 fr., Étranger, 800 fr.).

Bulletin du Muséum national d'Histoire naturelle (commencé en 1895) (Un vol. par an, 200 fr.).

Mémoires du Muséum national d'Histoire naturelle, nouvelle série (Sans périodicité fixe ; abonnement pour un volume : 400 fr., Etranger, 600 fr).

Publications du Muséum national d'Histoire naturelle (Sans périodicité fixe ; paraît depuis 1933).

Index Seminum in Hortis Musaei parisiensis collectorum (Laboratoire de Culture ; paraît depuis 1822 ; échange).

Notulae Systematicae (Directeur M. H. Humbert, laboratoire de Phanérogamie paraît depuis 1909 ; abonnement au volume, 65 fr.).

Revue française d'Entomologie (Directeur M. le Dr R. Jeannel, laboratoire d'Entomologie ; paraît depuis 1934 ; abonnement annuel : France, 150 fr., Etranger, 200 fr.).

Revue de Botanique appliquée et d'Agriculture coloniale (Directeur : M. A. Chevalier, laboratoire d'Agronomie coloniale ; paraît depuis 1921 ; abonnement pour la France : 130 fr., Étranger, 145 et 160).

Revue Algologique (Directeurs MM. P. Allorge et R. Lami, laboratoire de Cryptogamie ; paraît depuis 1924 ; abonnement : France, 150 fr., Etranger, 200 fr.).

Revue Bryologique et Lichénologique (Directeur M. P. Allorge, laboratoire de Cryptogamie ; paraît depuis 1874 ; abonnement : France, 60 fr., Étranger, 80 fr.).

Revue de Mycologie (anciennement *Annales de Cryptogamie exotique*) (Directeurs MM. R. Heim, J. Duché et G. Malençon, laboratoire de Cryptogamie ; paraît depuis 1928 ; abonnement : France, 60 fr., Étranger, 80 et 100 fr.).

Mammalia (Directeur M. E. Bourdelle, laboratoire de Zoologie, Mammifères et Oiseaux ; paraît depuis 1936 ; abonnement : France, 50 fr., Étranger, 55 fr.).

Bulletin du Laboratoire maritime du Muséum national d'Histoire naturelle à Dinard (Directeur M. Ed. Fischer, laboratoire maritime de Dinard ; suite du même *Bulletin* à *Saint-Servan* ; paraît depuis 1928 ; prix variable par fascicule).

Bulletin du Musée de l'Homme (Directeur M. P. Rivet, Place du Trocadéro ; paraît depuis 1931) ; n'est envoyé qu'aux membres de l'Association des Amis du Musée de l'Homme.

Recueil des Travaux du Laboratoire de Physique végétale (Laboratoire de Physique végétale ; paraît depuis 1927 ; échange).

Travaux du Laboratoire d'Entomologie (Laboratoire d'Entomologie ; paraît depuis 1934 ; échange).

Source : MNHN, Paris

MÉMOIRES DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE
Nouvelle série, Tome XXI, Fascicule 6, page 175 à 273

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DE LA THYROXINE ET DES SUBSTANCES ANTAGONISTES DANS LA MÉTAMORPHOSE EXPÉRIMENTALE DES BATRACIENS ANOURES

PAR

Paul ROTH

SOMMAIRE

Pages.

INTRODUCTION 177

I. — *PREMIÈRE PARTIE* : EFFETS DE LA THYROXINE 179

I. Historique 179
II. Le materiel. Les techniques. Les mesures 180
III. L'influence de l'âge 182
IV. L'influence du milieu 192
V. L'influence de la dose de Thyroxine 197
VI. L'influence du rythme saisonnier 205
Conclusions 208

DEUXIÈME PARTIE : LES SUBSTANCES ANTAGONISTES DE LA THYROXINE

I. *Généralités* 211
II. *La Diiodotyrosine* 211
1. Définition (p. 211). — 2. Historique (p. 212). — 3. Technique spéciale (p. 213). — 4. Action de la Diiodotyrosine seule (p. 214). — 5. Action antagoniste vis-à-vis de la Thyroxine (p. 214).
III. *Les Hormones sexuelles* 220
1. Généralités (p. 220). — 2. Technique spéciale (p. 220). — 3. Résultats (p. 224).
IV. *Les autres substances antagonistes de la thyroxine* 226
1. Antagonistes divers (p. 226). : *a*) La thyréoglobuline (p. 226) ; *b*) La dibromotyrosine (p. 226) ; *c*) L'hormone cortico-surrénalienne (p. 227) ; *d*) Les vitamines (p. 227) ; *e*) Les antithyroïdines (p. 228) ; *f*) Les sérums (p. 228) ; *g*) La quinine (p. 229). — 2. L'action antagoniste du foie (229). — 3. L'antagonisme des sels de cuivre (p. 229). — 4. L'action antagoniste du zinc (p. 230).
Conclusions 233

Source : MNHN, Paris

Pages.

TROISIÈME PARTIE : HISTOLOGIE COMPARÉE DES PRINCIPAUX TISSUS DES ANIMAUX NORMAUX ET DES ANIMAUX MÉTAMORPHOSÉS ARTIFICIELLEMENT :

I. *Généralités* 235
II. *Tissus dérivés de l'ectoderme* 236
1. Le cerveau (p. 236). — 2. La peau (p. 241).
III. *Les tissus dérivés du mésoderme* 242
1. Le rein (p. 243). — 2. Le tissu germinatif (p. 246). — 3. Le tissu osseux (p. 246). — 4. Le tissu musculaire (p. 250).
IV. *Tissus dérivés de l'endoderme* 252
1. Le tissu thyroïdien (p. 252). — 2. Le tube digestif (p. 254). — 3. Le tissu hépatique (p. 255).
Conclusions 258
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES 259
BIBLIOGRAPHIE 264

Source : MNHN, Paris

INTRODUCTION.

Depuis les expériences de NERKING en 1905, qui passèrent à peu près inaperçues, et celles beaucoup plus retentissantes de GUDERNATSCH en 1942, de très nombreux auteurs se sont occupés de la métamorphose expérimentale des Batraciens provoquée par la glande thyroïde fraîche, ses extraits et ses dérivés.

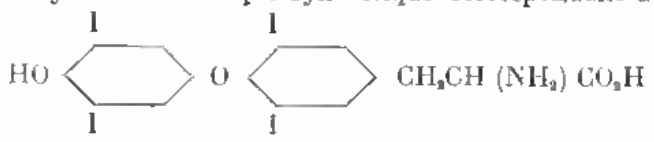
Cette métamorphose provoquée est devenue un « test » classique (CHAMPY et RADU) et « exquisément spécifique » (N. PENDE). Cependant, malgré cette masse de travaux, certains des problèmes soulevés par cette métamorphose expérimentale avaient été mal ou incomplètement résolus ou leur solution avait donné lieu à des controverses ou bien encore avaient-ils été simplement effleurés. Tels sont : l'influence de l'âge des animaux, la constitution du milieu d'élevage, l'influence de la dose de l'agent accélérateur et celle des substances antagonistes de ce même agent. Un autre même n'avait point été proposé. Je veux parler de l'influence du rythme saisonnier sur cette métamorphose.

Ce sont là les points particuliers qui font l'objet du présent travail qui a nécessité de très nombreuses expériences pour lesquelles j'ai utilisé des milliers de têtards.

Mes premiers et lointains essais avaient été faits avec de la thyroxine naturelle qui m'avait été gracieusement envoyée d'Amérique, d'abord par M. le Professeur KENDALL, puis par M. le Docteur ANDERSON, directeur de la firme SQUIBB and SON qui s'occupait alors de l'extraction de ce corps.

Quand je repris cette étude, HARINGTON et BARGER avaient réalisé la synthèse de la thyroxine et cette nouvelle substance, qui possédait les mêmes propriétés que la thyroxine naturelle sur la métamorphose des Batraciens (ABDERHALDEN et HARTMANN), était déjà d'un usage courant ; on la trouvait dans le commerce et c'est cette thyroxine de synthèse (thyroxine ROCHE) [1] qui m'a servi pour toutes mes expériences.

C'est une thyroxine racémique synthétique correspondant à la formule :



1. Des Etablissements HOFFMANN LAROCHE.

Source : MNHN, Paris

— C'est de l'acide dl-α-amino-β [3,5 diiodo-4 (3'5' diiodo-4' oxy-phénoxy)-phényl] propionique dont le poids moléculaire est de *776.82*.

Sa teneur en Iode est de 65,36 %.

Je n'ai presque jamais opéré avec des extraits de thyroïde, sauf pour quelques expériences comparatives faites avec de la poudre de thyroïde de MOUTON [1], l'emploi de l'organe frais ou de ses extraits totaux présentant de grands inconvénients. D'abord, la difficulté d'évaluer leur équivalence en Iode avec la thyroxine (on possède aujourd'hui le tableau approximatif d'équivalence de CHOAY, de parution récente). Ensuite l'impossibilité de fixer, dans un lot d'animaux, la part exacte de substance ingérée par chaque animal, obstacles qui n'existent pas quand on emploie la thyroxine.

Il est évident que la glande fraîche et ses extraits totaux n'agissent pas de la même manière que la Thyroxine qui n'est qu'un de leurs dérivés, le plus actif il est vrai, mais qui, d'après OSWALD, ne possède pas, comme la thyréo-globuline, la propriété d'augmenter l'excitation du système vago-sympathique. Par contre, la Thyroxine présente l'inappréciable avantage d'être un corps chimique défini que l'on peut doser avec une rigueur absolue et qui doit produire, dans des conditions expérimentales identiques, des effets comparables.

La première partie de ce travail sera consacrée à la Thyroxine, la seconde partie à ses antagonistes et la troisième partie à l'Histologie comparée des animaux normaux et des animaux soumis aux traitements thyroxinien et thyroïdien.

1. Produit qui m'avait été gracieusement offert par les Etablissements CARRION.

Source : MNHN, Paris

PREMIÈRE PARTIE

EFFETS DE LA THYROXINE

1. HISTORIQUE

C'est peu de temps après l'isolement de la Thyroxine par KENDALL, que parut, dans la bibliographie, un travail de JENSEN, dans lequel cet auteur montrait que la Thyroxine produisait des effets voisins de ceux de l'extrait total de Thyroïde et semblait agir comme une hormone vraie, par elle-même et non pas seulement en excitant la sécrétion thyroïdienne.

En 1922, UHLENHUTH montre que ce n'est pas l'Iode inorganique qui constitue le principe de l'hormone thyroïdienne, mais que c'est bien l'Iode de la molécule protéique et amino-acide qui est l'agent de la métamorphse. L'année suivante, ABDERHALDEN signale, le premier, la nécessité de la présence dans le milieu, des ions *Ca* et *Mg*, pour obtenir la métamorphose expérimentale.

En 1924, SWINGLE met en doute la valeur du test basé sur la métamorphose des têtards. Il s'appuie sur le fait que l'action activante qui s'exerce sur le développement des têtards et sur le métabolisme des animaux supérieurs n'est pas dû à la même substance. Que plusieurs substances qui influent sur le métabolisme des têtards ne modifient pas celui des mammifères et sont insuffisantes chez les myxœdémateux.

La thyroxine agit dans les deux cas, or son acétylation lui fait perdre son action sur le métabolisme général mais lui conserve toute sa valeur comme agent déterminant de la métamorphose des têtards. Il semble que la première propriété soit liée au groupement C. O. N. H., tandis que la seconde le serait à la présence d'Iode engagé dans la molécule thyroxinienne ; or on sait que, parmi les dérivés thyroïdiens, la Thyroxine exerce une action marquée sur le métabolisme des mammifères. Il semble donc que les conclusions de SWINGLE soient un peu sévères.

Cette même année voyait la parution d'importants travaux de CHAMPY, W. SCHULZE et ROMEIS.

En 1927, deux auteurs russes, KOSMIN et RESNITSCHENKO nient absolument l'utilité de la présence de sels dissous dans le milieu pour obtenir la métamorphose expérimentale des têtards de *Rana arvalis*.

Source : MNHN, Paris

Allen, en 1939, montre que des doses minimes de Thyroxine provoquent la métamorphose des têtards privés de thyroïde et d'hypophyse et Fontès et Aron montrent la réponse successive des organes des têtards à des doses définies de Thyroxine.

En 1930, Dodel et Jouve établissent l'importance des sels de *Mn* et de *Ca* dans la métamorphose normale et, cette même année, Etkin commence la publication de ses remarquables travaux qu'il poursuivra jusqu'en 1939.

Champy et Radu publient en 1931-32 un important travail sur la réponse des « sensibles locales » chez les têtards traités par la thyroxine.

Enfin Alphonse et Baumann, pendant les années 1934 et 1935, publient une série de travaux sur la métamorphose expérimentale des têtards par la Thyroxine. Dans une de ces publications, les auteurs se disent frappés par la différence des doses, la grande diversité des races de Batraciens employés, et la grande variété de leur âge. De plus, ajoutent-ils, l'imprécision des auteurs est à l'origine de « constatations contradictoires ».

C'est justement dans l'espoir de préciser les conditions optimales de la métamorphose expérimentale des Batraciens que j'ai entrepris ce travail.

II. LE MATÉRIEL. LES TECHNIQUES. LES MESURES

Ce chapitre contient des observations générales qui peuvent s'appliquer à l'ensemble du travail et sur lesquelles je ne reviendrai plus, sauf toutefois pour expliquer quelques modifications de technique.

Le matériel. — Le matériel d'expériences m'a été fourni en grande partie par des têtards de *Rana temporaria* Linné, et accessoirement par des têtards de *Rana agilis* Thomas et d'*Alytes obstetricans* Laurenti.

La première espèce nommée est d'un emploi particulièrement commode, en ce qu'elle s'accouple et pond en captivité, il est ainsi possible de faire la diagnose de l'espèce sur les géniteurs, ce qui est plus aisé que sur les larves. Cependant, ayant constaté que les pontes recueillies dans la nature donnaient une plus forte proportion d'éclosions et des individus plus robustes que celles recueillies au laboratoire, j'ai été amené à me servir, par la suite, exclusivement de pontes récoltées dans la nature.

Pour les pontes de *Rana agilis* elles ont été obligatoirement prises dans les mares sylvestres. Quant aux têtards d'*Alytes*, je me les suis procurés, soit dans les bacs du Jardin Botanique du Muséum, soit dans le commerce.

Les pontes, qu'elles fussent recueillies au laboratoire ou au dehors, étaient mises en aquarium ou dans de grands cristallisoirs, de manière que les pontes (de *Rana temporaria*) puissent s'étaler au maximum, car j'ai remarqué qu'en cas d'étalement imparfait, les œufs situés en profondeur ne se développaient pas.

Source : MNHN, Paris

Après l'éclosion, j'ajoutais quelques pieds d'*Elodea canadensis* et de *Myriophyllum* soigneusement lavés à l'eau courante, pour servir de substrat aux larves nouvellement écloses.

Les techniques. — Dès le début de mes recherches, j'ai employé un dispositif expérimental et une technique qui n'ont pas beaucoup varié par la suite, tout au moins en ce qui concerne les bains de Thyroxine.

En plus des animaux de contrôle, les têtards soumis au traitement thyroxinien ou antithyroxinien se trouvaient en même nombre issus d'une même ponte, choisis de même longueur et aussi semblables que possible dans d'autres récipients contenant un volume donné d'eau de source.

Leur nombre a souvent varié, mais en même temps le volume du milieu dans lequel ils étaient immergés était augmenté proportionnellement.

La Thyroxine (et la Diiodotyrosine, quand il y avait lieu) était soigneusement adjointe au milieu au moyen de pipettes graduées et le mélange bien opéré. Ce milieu était, en principe, renouvelé tous les deux jours, sauf quand la température s'élevait ou que les animaux étaient près du terme de la métamorphose. Dans ce cas, il était renouvelé tous les jours.

La température a toujours été celle du laboratoire, qui oscillait entre + 15 et 20° ; ce qui donne une moyenne de + 18° environ. Il importe, ainsi que l'a montré ADLER, qu'elle ne soit ni trop basse ni trop élevée.

Les animaux traités n'ont jamais été exposés aux rayons solaires et leur nourriture a toujours été, jusqu'en 1942, de la poudre de viande semée à la surface du milieu d'élevage. A partir de 1942, je fus contraint de substituer à la poudre de viande, introuvable, des parcelles de jaune d'œuf et d'organes (foie, rate) de mammifères et d'oiseaux, du son encore mélangé de farine et de la salade cuite.

J'ai évité, en général, d'injecter la Thyroxine (et la Diiodotyrosine) aux animaux, même quand j'ai opéré sur des têtards d'*Alytes*. Je n'ai eu recours à cette méthode que pour administrer aux têtards les hormones sexuelles dont l'excipient huileux rendait cette méthode obligatoire.

Les mesures. — J'ai d'abord noté le temps de métamorphose qui se décompose en deux phases :

1° *Le temps de latence*, c'est-à-dire, le laps de temps qui s'écoule entre la mise en traitement des têtards jusqu'à l'apparition du premier signe visible de la mise en train de la métamorphose ; *la forme dite « en violon »*.

2° *La durée totale du processus* de la métamorphose, depuis l'application du traitement, jusqu'à la sortie des membres antérieurs, ou jusqu'à la mort avant la métamorphose complète.

Il était facile, ensuite, de comparer les temps des animaux d'une même série et de les comparer avec ceux d'une série voisine et des témoins, mais ce critère était insuffisant. Pour mieux rendre la physionomie et l'allure des phénomènes expérimentaux, il me fallait en trouver un second.

Source : MNHN, Paris

J'avais remarqué, en mesurant de petites grenouilles parvenues au terme de la métamorphose normale, que la longueur de leur tronc était toujours inférieure à la longueur de leurs membres postérieurs. En divisant l'un par l'autre, j'obtenais toujours un quotient inférieur à l'unité. Au contraire, en faisant la même opération avec les mesures prises sur des animaux métamorphosés expérimentalement avec certaines doses de thyroxine, j'obtenais un quotient d'autant plus supérieur à l'unité que la dose avait été plus forte.

J'ai donc pris comme second critère ce coefficient, résultat du rapport $\frac{\text{longueur du tronc}}{\text{longueur des membres postérieurs}}$ des animaux traités par la Thyroxine et des animaux de contrôle, et je l'ai appelé : coefficient $\frac{\text{somato.}}{\text{catopodique}}$.

Tous les animaux mis en expérience ont donc été, à l'issue de ces dernières, mesurés d'après les paramètres suivants :

— Le tronc, depuis l'extrémité du museau jusqu'au cloaque.

— Les membres postérieurs, depuis l'articulation coxo-fémorale jusqu'à l'extrémité du plus long orteil.

J'ai aussi souvent mesuré les animaux d'après deux autres paramètres : les membres antérieurs, depuis l'articulation scapulo-humérale jusqu'au doigt le plus long et la largeur de la tête, au niveau de l'articulation des mâchoires, mais ces dernières mesures n'ont pas servi à l'établissement d'un autre coefficient.

III. INFLUENCE DE L'AGE

Ce facteur, si important dans la métamorphose expérimentale des Batraciens, a été, sinon négligé, du moins indiqué par les auteurs d'une manière imprécise.

Gudernatsch prétendait avoir obtenu des métamorphoses à tous les âges ; Fontès et Aron n'ont donné aucune indication précise sur l'âge et l'état des têtards thyroxinés ; Dragoïu et Fauré-Frémiet ont nettement indiqué l'âge de leurs animaux, mais s'en sont tenus à un seul stade, sans faire d'expériences comparatives avec des têtards d'âges différents ; Alphonse et Baumann ont donné les mensurations des longueurs des membres postérieurs de leurs animaux, mais pour leurs expériences, ils n'ont utilisé que des têtards d'âge très voisin et ont reconnu n'avoir obtenu aucune métamorphose avec des animaux ayant encore des branchies externes.

Seul M. Kollmann (1919) a fait porter ses investigations sur tous les stades du développement des têtards de grenouilles et il a donné sur ces stades d'indiscutables précisions. Après lui, Etkin en 1935 et Schreiber en 1937 publièrent chacun une série des événements qui se passent au cours de la métamorphose, celle de Schreiber (pour *Bufo*) étant de même genre que celle de Etkin (pour *Rana palustris*, *Rana clamitans*, *Rana catesbiana*). Bredt

Source : MNHN, Paris

s'est contenté de conclure (ce qui est exact, comme nous le verrons plus tard) que les têtards, au stade de la prémétamorphose, ne sont plus sensibles à l'action de la thyroxine. Quant à KOSMIN et RESNITSCHENKO ils ont constaté (ce qui est également exact) qu'à doses égales de thyroxine, les animaux les plus âgés se métamorphosaient les premiers.

Devant ces imprécisions il était naturel de chercher à déterminer rationnellement à quel âge on devait prendre les têtards pour déclancher chez eux les processus de la métamorphose dans les meilleures conditions.

Pour ces expériences, je me suis servi de têtards de *Rana temporaria* et de *Rana agilis*, mais, pour évaluer l'âge des animaux, je n'ai pas tenu compte du nombre de jours écoulé depuis leur éclosion jusqu'à leur mise en traitement, mais du rapport qu'ils présentaient avec l'un des stades de croissance décrits par KOLLMANN et dont voici la description :

Stade A. Aucune trace de pattes postérieures.

Stade B. Présence de bourgeons blanchâtres précédant l'apparition des pattes.

Stade C. Présence de pattes postérieures, visibles, mais très petites.

Stade D. Présence de pattes plus grandes, mais presque droites et allongées sur la queue.

Stade E. Présence de pattes encore plus grandes, mais encore allongées sous la queue.

Stade F. Pattes en flexion comme chez l'adulte.

Stade G. Corps commençant à prendre la forme de l'adulte.

Stade H. Présence de membres antérieurs.

Pour KOLLMANN la métamorphose est terminée lors de l'apparition des deux membres antérieurs. Pour la métamorphose naturelle, il n'y a aucun inconvénient à se conformer à cette opinion, pour la métamorphose expérimentale, il me paraît nécessaire d'ajouter à cette échelle deux échelons de plus :

Stade I. Commencement de la réduction de la nageoire caudale.

Stade J. Résorption complète de cette nageoire.

Car FONTÈS et ARON ont obtenu, avec certaines doses de thyroxine, des animaux possédant leurs quatre membres, mais dont la queue restait intacte.

De la sorte, cette échelle de KOLLMANN modifiée comprend dix échelons allant de l'operculation des branchies externes à la résorption totale de la nageoire caudale.

La série épisodique de ETKIN diffère beaucoup de l'échelle de KOLLMANN.

ETKIN appelle « prémétamorphose » l'apparition et la croissance lente des membres postérieurs, alors que, pour KOLLMANN, cette période ne commence qu'entre les stades F et G, quand, les membres postérieurs n'étant plus allongés le long de la queue, mais en flexion, comme chez l'adulte (stade F), le corps de l'animal va commencer, sous l'influence de la décharge thyroïdienne, de se modifier pour présenter au stade suivant (G) l'aspect de celui

Source : MNHN, Paris

de l'adulte, alors que les membres antérieurs ne sont pas encore sortis, mais vont bientôt sortir. Pour ETKIN, la métamorphose proprement dite commence précisément au stade F, et il en partage les épisodes en deux parties : « prométamorphose » (de 1 à 3) et « climax » (de 3 à 10) ; qui présentent les phénomènes suivants :

Prométamorphose :

1. Début de la résorption du tube anal.
2. Disparition complète de ce tube.
3. Dégénérescence cutanée au niveau de l'opercule et résorption du spiraculum.

Climax :

4. Emergence de l'un des deux membres antérieurs.
5. Réduction des lèvres et perte des dents cornées.
6. Perte de l'un des deux becs cornés.
7. Début de la résorption de la nageoire caudale.
8. Résorption complète de cette nageoire.
9. Queue réduite à une protubérance noire.
10. La bouche atteint la largeur définitive.

Cette description a, de prime abord, une allure exacte et scientifique et, cependant, elle supporte assez mal une analyse serrée. En effet, l'émergence de l'un des deux membres antérieurs (qui est presque toujours le droit dans la métamorphose normale, ce que ne spécifie pas l'auteur) ne se place généralement pas avant les épisodes 4, 5 et 6, mais après et l'émergence de l'autre membre antérieur (le gauche), dont ETKIN n'indique pas l'époque et qui suit de près celle du membre antérieur droit (stade H), ensuite viennent les épisodes 7, 8 et 10, l'épisode 9 ne venant qu'en tout dernier lieu, alors que la petite grenouille est sortie de l'eau, voilà ce qui se passe dans la métamorphose des têtards de *Rana temporaria* dont s'est inspiré KOLLMANN pour établir son échelle. On peut penser que la métamorphose des *Rana palustris, clamitans* et *catesbiana*, dont s'est inspiré ETKIN, s'accomplit telle qu'il l'a décrite et que les interversions d'épisodes que j'ai signalées sont fonction d'une différence spécifique, mais alors BOUNHIOL a tort de dire que « pratiquement » elle est valable pour tous les Anoures présentant la forme têtard.

Je trouve, pour ma part, que l'échelle épisodique de ETKIN ne se superpose pas exactement au déroulement des phénomènes qui peuvent varier d'une espèce à l'autre, d'une ponte à l'autre et, peut-être, d'un individu à l'autre, des questions de milieu, de nourriture, etc..., pouvant venir interférer encore.

C'est pourquoi j'ai préféré me servir, pour toutes mes expériences, de l'échelle de KOLLMANN qui paraît être moins scientifique que l'échelle épisodique de ETKIN, mais qui a le mérite d'être basée sur des aspects simples,

Source : MNHN, Paris

faciles à constater et qui laissent entre eux assez d'intervalle de temps pour que les perturbations causées par les variables biologiques aux épisodes intermédiaires n'influent pas sur leur succession.

Cette méthode d'évaluation de l'âge des têtards par la détermination de leur stade de développement est plus rationnelle que le calcul de leur âge en jours, car, de deux pontes différentes dont les animaux ont à peu près le même âge, ceux de la ponte A, par exemple, pourront être, au bout d'un certain temps, en avance d'un stade sur ceux de la ponte B et, dans une même ponte, il existe toujours un laps de temps de deux ou trois jours entre les premières et les dernières éclosions, décalage qui peut s'amplifier par la suite.

J'ai opéré avec des têtards pris aux stades B, C, D, E, F. Il était inutile de prendre des animaux n'ayant pas encore atteint le stade A, et même à ce stade, car, dans le premier cas, les têtards ont encore leurs branchies externes et subsistent avec leurs réserves vitellines et, à ce moment, écrivent Champy et Radu, « la mort est presque toujours la conséquence de la thyroïdisation, car, la suppression de l'alimentation larvaire ne s'accompagne, en effet, d'aucun développement des organes nécessaires à la vie de l'adulte ». Il en est aussi de même, mais à un moindre degré déjà, pour les têtards du premier stade (A), chez qui les ébauches des membres postérieurs ne sont pas encore visibles, et il vaut mieux attendre l'apparition de ces ébauches et commencer les expériences avec des animaux parvenus au 2e stade (B). D'ailleurs, Jarisch (1920), Champy (1922), Romeis (1924) et Allen (1938) sont d'avis que la capacité de réponse à la thyroïde n'apparaît que lorsque l'opercule est constitué et les branchies externes disparues, et je suis tout à fait de leur avis.

Pour des raisons opposées, il est inutile de traiter des têtards au stade G, car, alors, la métamorphose est imminente et, comme l'a remarqué Bredt, on n'obtient aucune accélération de la métamorphose dans ces conditions.

Les têtards ont été répartis par lots de dix individus, chaque lot étant immergé dans 250 cc. d'eau de distribution, riche en calcium, ce qui est important (ainsi que je le montrerai dans le chapitre suivant). Sauf dans le lot des animaux de contrôle, la thyroxine avait été mélangée à ce milieu de manière à donner trois dilutions différentes :

Une dose faible : 1 pour 100 millions.

Une dose moyenne : 1 pour 25 millions.

Une dose forte : 1 pour 5 millions.

Les résultats ont été des plus nets. Le coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ des têtards a été, pour une même dose de thyroxine, en décroissant, jusqu'à retourner à la normale chez les animaux pris au stade F, sauf seulement pour ceux du lot thyroxiné le plus fortement et dont le coefficient était encore (mais très légèrement) anormal (*voir le tableau* n° 1, *figures* 1 *à* 25).

Source : MNHN, Paris

Tableau N°1

	Stade B				Stade C				Stade D				Stade E				Stade F			
	Témoins	Thyroxine à			Témoins	Thyroxine à			Témoins	Thyroxine à			Témoins	Thyroxine à			Témoins	Thyroxine à		
		100 000 cc	25 000 cc	5 000 cc		100 000 cc	25 000 cc	5 000 cc		100 000 cc	25 000 cc	5 000 cc		100 000 cc	25 000 cc	5 000 cc		100 000 cc	25 000 cc	5 000 cc
Longueur du tronc ——— en ‰	12	8	7	6,5	10,5	9,25	8,75	8	10,5	10,2	9,7	9,8	12,5	11,25	11,05	11,2	11,5	11,95	11,85	11,5
— " — des membres postérieurs ——— "	13	7	4,5	2	13	8,8	7,5	4	12	9,9	9,1	7,9	14	12	11,05	11,2	12,5	13,45	12,75	11,6
— " — " — antérieurs ——— "	5,5	2 1/4	2	1,5	6,5	4,6	4,25	2,5	5,5	5,3	5	4,5	7	6,5	6	6	6,5	6,5	6,5	5,7
Longueur de la tête ——— "	5	3,5	3	4	5	4	3,7	4,1	4,5	4,5	5	4,5	6	5	5	5	5	5	5	5
Rapport entre la longueur du tronc et celle des membres postérieurs	12/13	8/7	7/4,5	6,5/2	10,5/13	9,25/8,8	8,75/7,5	8/4	10,5/12	10,2/9,9	9,7/9,1	9,8/7,9	12,5/14	11,25/12	11,05/11,05	11,2/11,2	11,5/12,5	11,95/13,45	11,85/12,75	11,5/11,6
Coefficient de ce rapport ($\frac{\text{Somato}}{\text{céphalique}}$)	0,92	1,14	1,57	3,25	0,8	1,05	1,17	2	0,87	1,03	1,065	1,24	0,89	0,94	1	1	0,92	0,89	0,93	0,99
Temps de métamorphose (en jours) : première	26	16	12	6	31	15	15	9	15	11	8	6	8	6	6	6	4	3	3	3
Temps de métamorphose (en jours) : dernière	53	23	9	7	53	22	18	12	25	15	10	9	15	11	11	7	9	8	7	8

Nota. Tous ces chiffres sont des moyennes

Le coefficient, quand il est au dessous de l'unité est normal, à l'unité et au-dessus il est anormal

Source : MNHN, Paris

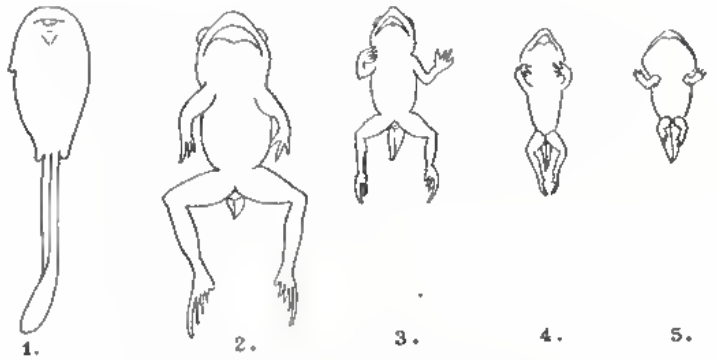


Fig. 1. Stade B (*Rana temporaria*).
— 2. Metamorphose normale.
— 3. Thyroxine au 1/100.000.000e.
— 4. — 1/25.000.000e.
— 5. — 1/5.000.000e.

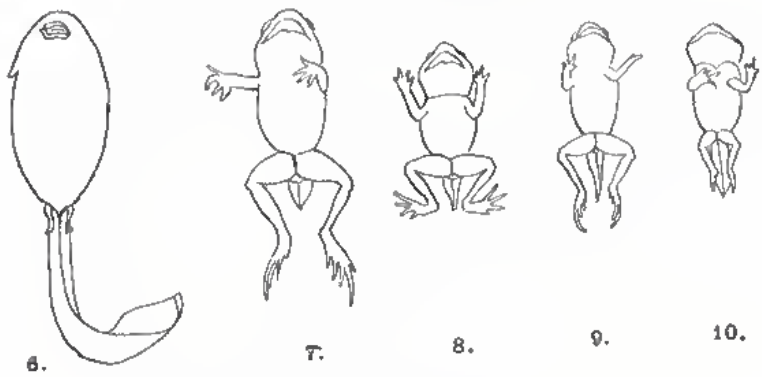


Fig. 6. Stade C (*Rana temporaria*).
— 7. Métamorphose normale.
— 8. Thyroxine au 1/100.000.000e.
— 9. — 1/25.000.000e.
— 10. — 1/5.000.000e.

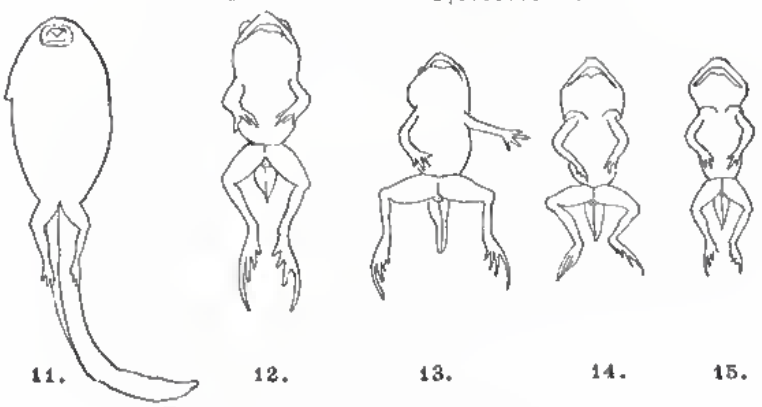


Fig. 11. Stade D (*Rana temporaria*).
— 12. Metamorphose normale.
— 13. Thyroxine au 1/100.000.000e.
— 14. — 1/25.000.000e.
— 15. — 1/5.000.000e.

Source : MNHN, Paris

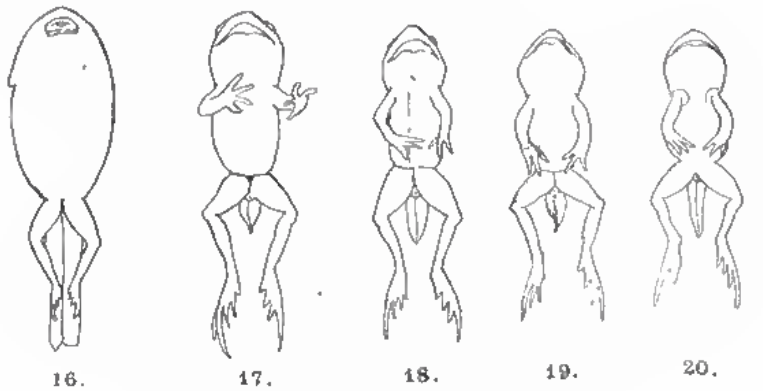


Fig. 16. Stade E (*Rana temporaria*).
— 17. Métamorphose normale.
— 18. Thyroxine au 1 /100.000.000e.
— 19. — 1 /25.000.000e.
— 20. — 1 /5.000.000e

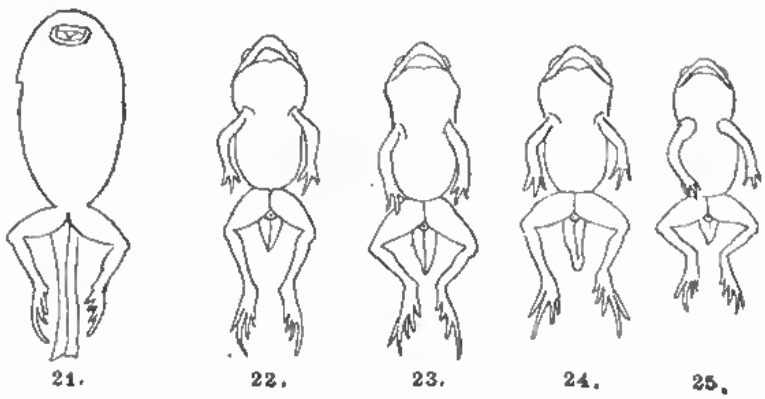


Fig. 21. Stade F (*Rana temporaria*).
— 22. Métamorphose normale.
— 23. Thyroxine au 1 /100.000.000e.
— 24. — 1 /25.000.000e.
— 25. — 1 /5.000.000e.

Il en a été de même pour les temps de métamorphose des animaux thyroxinés qui se rapprochent des temps de métamorphose des animaux de contrôle à mesure que les têtards sont pris à un stade de développement plus avancé.

A partir du stade D, la métamorphose paraît s'accélérer davantage, car les temps sont plus courts que pour les animaux pris aux stades précédents. En réalité, cette accélération n'est qu'apparente, elle est fonction du développement plus avancé des animaux qui sont, par conséquent, plus près de la métamorphose normale. Dans cette dernière métamorphose, le membre antérieur ***droit*** émerge le premier, ce qui est généralement le contraire dans la métamorphose expérimentale, mais chez les animaux pris au stade

Source : MNHN, Paris

E, le membre antérieur droit recommence à apparaître le premier, comme dans la métamorphose normale.

Ces résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par KOLLMANN en 1919. Cet auteur avait opéré, non avec la thyroxine, mais avec de l'extrait thyroïdien mélangé au milieu d'élevage, or il n'obtint aucun résultat avec les têtards pris aux trois premiers stades, quelques réactions avec ceux pris au 4e stade (D), des métamorphoses rapides chez les animaux pris aux stades E et F et thyroïdisés, des métamorphoses exceptionnelles chez les témoins du stade E, plus fréquentes chez les témoins du stade F et aucune réaction des têtards thyroïdisés du stade G, le temps de métamorphose étant égal à celui des témoins [1].

Comment expliquer ce manque de réaction des animaux pris aux trois premiers stades de développement alors que, depuis ces expériences, DRAGOIU et FAURÉ-FRÉMIET avec la thyroïde fraîche et en poudre, ROMEIS, ALPHONSE et BAUMANN et moi-même, avec la thyroxine, avons obtenu des réactions et des métamorphoses avec des têtards traités à ces mêmes stades.

Pour éliminer toute cause d'erreur, KOLLMANN faisait jeûner ses animaux et ne commençait les expériences que lorsqu'il avait constaté l'absence persistante d'excréments dans les récipients contenant les animaux et, de plus, pendant les expériences, il ne les nourrissait pas. Il utilisait donc les têtards en état d'inanition. C'est cette inanition qui est à la base des résultats négatifs enregistrés par cet auteur pour les trois premiers stades du développement. La preuve en est administrée par les résultats mêmes de ses expérieuces.

En effet, les têtards pris au 1er stade venaient de résorber leur vitellus depuis peu de temps et n'avaient donc pas encore été nourris ou tout au moins très peu ; ceux pris aux 2e et 3e stades ne l'étaient pas depuis longtemps et on peut assurer que leurs réserves, pour tant qu'ils en eussent, avaient été consommées pendant le jeûne préalable auquel ils avaient été soumis et la métamorphose expérimentale ne se déclancha pas.

Au contaire, les animaux pris aux 4e, 5e et 6e stades, nourris depuis plus longtemps, qui possédaient certainement des réserves et chez qui les processus de la métamorphose étaient près de se déclancher, se métamorphosèrent rapidement.

Les résultats récemment obtenus par D'ANGELO, GORDON et CHARIPPER (1941) démontrent d'ailleurs parfaitement les effets de l'inanition.

Ces auteurs ont soumis à un jeûne plus ou moins prolongé des têtards de *Rana sylvatica* et de *Rana pipiens* pris à des stades de développement d'abord précoce (membres postérieurs de 1 mm.-2 mm. stade B), puis de plus en plus avancés (pattes postérieures de 4, 5, 6, 7, 10, 12 mm., stades C, D, E, F, G).

Or, qu'ont-ils constaté ?

1. On a vu que j'avais justement jugé inutile de traiter les animaux parvenus à ce stade.

Source : MNHN, Paris

1° Une *grande mortalité* chez les têtards pris au stade de développement précoce, *et un retard dans les processus de la métamorphose.*

2° Un simple retard dans les processus de la métamorphose des animaux pris à deux stades plus avancés (C et D).

3° Une accélération de la métamorphose chez les animaux pris aux stades encore plus avancés (E, F, G).

4° L'administration de thyroxine accélérait la métamorphose dans tous les cas, mais aggravait naturellement la mortalité chez les plus jeunes têtards et d'autant plus accentuée que les auteurs commirent la faute de faire vivre leurs animaux en expériences dans l'eau distillée dont j'ai montré, comme on le verra au chapitre suivant, la toxicité pour les animaux de cet âge et même d'un âge un peu supérieur (stade G). J'ai souligné que, dans ce cas, il y avait retard de la métamorphose des têtards vivant dans l'eau distillée non thyroxinée vis-à-vis de ceux vivant dans l'eau ordinaire également non thyroxinée, et que, par contre, il y avait une accélération plus marquée de la métamorphose des têtards vivant dans l'eau distillée thyroxinée par comparaison avec le temps de métamorphose des animaux vivant dans l'eau ordinaire et thyroxinée d'une manière équivalente.

Les résultats obtenus par D'Angelo et ses collaborateurs montrent que l'inanition a une grosse influence sur la métamorphose normale et expérimentale des têtards pris à un stade de développement précoce et cela indépendamment du milieu spécial qui a aggravé les choses. Il me paraît donc juste de penser que l'inanition est bien à la base des résultats négatifs que Kollmann a enregistrés avec de jeunes larves, et des expériences complémentaires m'ont encore affermi dans mon opinion.

En effet, des têtards de *Rana Temporaria*, pris au stade A, B, traités par la méthode employée par Kollmann et thyroxinés à la dose de 1 pour 25 millions, *moururent tous* avant l'émergence des membres antérieurs en 9-16 jours, après un temps de latence [1] très court de 3 jours, alors que des têtards de même âge, nourris normalement et soumis, dans le même milieu, à un traitement identique, allèrent jusqu'à la métamorphose complète, après un temps de latence de 6 jours.

D'Angelo et ses collaborateurs expliquent la mortalité des têtards pris à un stade de développement précoce et soumis au jeûne, par l'inactivité puis, si le jeûne se prolonge, par la dégénérescence de la glande thyroïde et la carence de l'hypophyse antérieure.

Quelle que soit l'interprétation que l'on donne à ces faits, il est certain que l'inanition des jeunes sujets entrave singulièrement le cours des expériences et en fausse les résultats. Il eût été facile à Kollmann de s'assurer que la poudre de viande, l'ovalbumine, le jaune d'œuf, certains légumes bouillis, généralement employés par les expérimentateurs pour nourrir

1. J'appelle « temps de latence » le temps qui s'écoule entre la mise en expérience et l'apparition des premiers phénomènes annonçant la mise en marche de la métamorphose.

Source : MNHN, Paris

les têtards ne provoquaient pas le déclanchement rapide de la métamorphose.

KOLLMANN estimait (et c'est là une seconde cause de ses insuccès) trop brutale la métamorphose provoquée par *l'ingestion* de l'extrait thyroïdien et, pour éviter cela, il le mélangeait au milieu d'élevage. De ce fait, l'absorption s'est opérée *par la peau*, mais ce mode d'absorption *d'extraits d'organes à grosses molécules* doit avoir des effets beaucoup plus lents à se produire que ceux de l'ingestion. Seul un produit chimique défini, comme la thyroxine, permet un bon mélange avec le milieu et une absorption rapide.

Il résulte de ces faits que c'est seulement aux trois premiers stades et, si l'on veut éviter toute mortalité, aux 2e et 3e stades du développement (B et C), que l'on peut vraiment *déclancher* les processus de la métamorphose chez les têtards de grenouille. Aux stades suivants on ne fait que la précipiter, avec les plus fortes doses seulement et encore de moins en moins, à mesure que le stade où sont parvenus les animaux se rapproche de la métamorphose normale.

Les insuccès de KOLLMANN, dus à l'inanition, prouvent qu'il est nécessaire que la croissance s'effectue normalement, et pour que se déclanchent les processus de la métamorphose, que les têtards soient nourris, et avec un régime *non carencé* (ROMEÏS).

Le *déclanchement* des processus de la métamorphose chez les larves de Batraciens anoures au moyen de la thyroxine (et même avec d'autres agents) est donc, avant tout, fonction de l'état de leur développement au moment de l'expérience.

J'insiste sur le terme de « *déclanchement* », car CHAMPY et RADU ont écrit que, quand les bourgeons des pattes apparaissent « toutes les sensibles locales sont développées et la thyroïdisation ne fait que hâter la métamorphose ». C'est proprement dire que les processus de la métamorphose sont déjà commencés lors de l'apparition des ébauches des membres postérieurs (stade B). Cependant, chez les animaux thyroxinés, pris justement au moment de l'apparition de ces ébauches, on enregistre, suivant, les doses de thyroxine, des écarts de 10-30, 14-34, 20-46 jours avec le temps de métamorphose des animaux de contrôle. Comme, d'autre part, on peut empêcher la métamorphose par intervention (ALLEN, SCHULZE), ou la retarder notablement en élevant ou en abaissant la température (ADLER) ou en altérant la composition du milieu comme nous le verrons plus loin, il me semble qu'on peut employer le terme de *déclanchement* quand la métamorphose est expérimentalement provoquée à un stade de développement où les têtards sont encore très éloignés de la métamorphose normale.

Source : MNHN, Paris

IV. L'INFLUENCE DU MILIEU

L'influence du milieu sur la métamorphose expérimentale des Batraciens a été peu étudiée. C'est Abderhalden qui, le premier, s'en est préoccupé au point de vue des constituants salins de ce milieu. Il a conclu à la présence indispensable des ions *Ca* et *Mg* et à la prédominance de ces derniers. Puis Zondek et Reiter ont trouvé qu'il existait un antagonisme entre les ions *Ca* et *K*, les premiers inhibant la métamorphose et les seconds l'accélérant Dodel et Jouve ont montré ensuite l'action stimulante exercée par les sels de *Ca* et de *Mn* dans la métamorphose naturelle. Enfin, Kosmin et Resnitschenko ont nié absolument toute action quelconque des sels dissous dans l'eau sur la métamorphose des têtards de *Rana arvalis*.

J'ai repris l'étude de cette question controversée et j'ai été amené à faire des expériences avec des têtards de même espèce mais pris à des stades différents de leur développement.

J'ai d'abord pris des têtards de *Rana temporaria* au 2e jour de leur éclosion, puis aux stades B, C et D de Kollmann.

Ces animaux ont été immergés par lots de 12-12-15 et 10 individus dans 250-200-250 cc. de trois milieux différents.

1° Dans l'eau de distribution, riche en sels de chaux (Dt 20° hydrotimétriques).

2° Dans de l'eau sans Ca, mais qui était composée de telle sorte que sa teneur en sels (moins le Ca) se rapprochât de celle de l'eau ordinaire :

KCl	0,01
NaCl.....	0,01
SO^4Mg	0,02
PO^4Na^2H.....	0,01

Eau distillée dans un appareil en verre système « Vigreux », q. s. pour 1.000 cc.

3° Dans de l'eau distillée.

Le pH de ces trois milieux était de :

Eau de source	pH-8 8,5
Eau privée de chaux	pH-7,5
Eau distillée	pH-7

La thyroxine fut mélangée à ces milieux de manière à donner des dilutions de :

1 pour 75 millions.
1 pour 50 millions.
1 pour 25 millions.

Source : MNHN, Paris

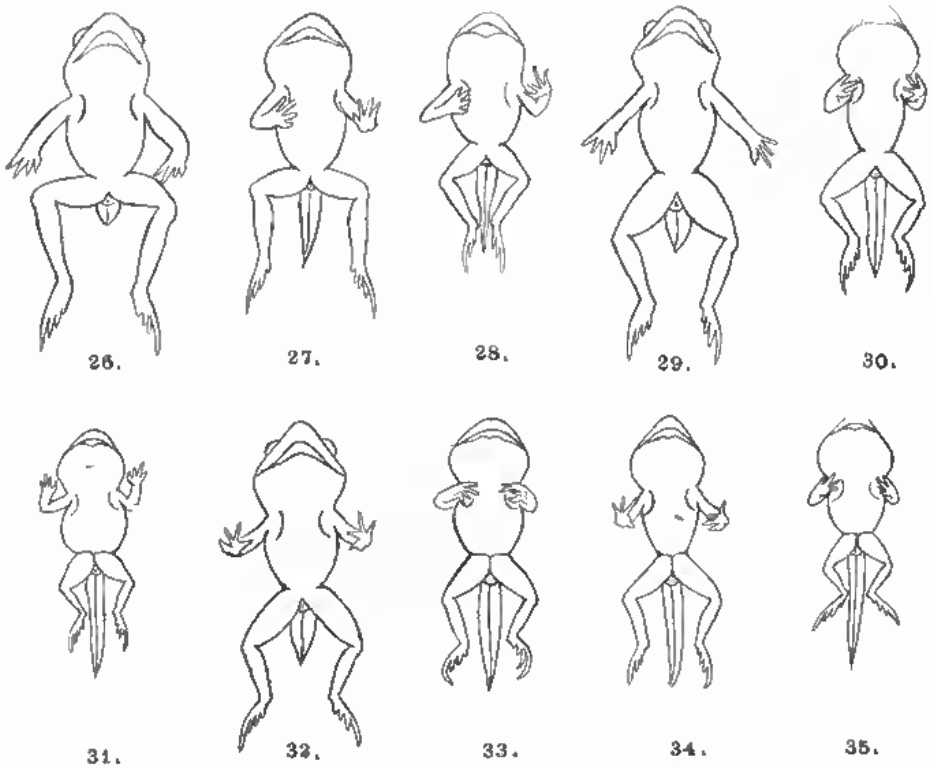
Tableau N° 2

			Eau ordinaire				Eau sans chaux				Eau distillée			
				Thyroxine à :				Thyroxine à				Thyroxine à		
			Témoins	75 000 000 °	50 000 000 °	25 000 000 °	Témoins	75 000 000 °	50 000 000 °	25 000 000 °	Témoins	75 000 000 °	50 000 000 °	25 000 000 °
Têtards de 2 jours	Première métamorphose	en jours	96	16	14	Mort	Mort	Mort	Mort	Mort	Mort	Mort	Mort	Mort
	Dernière "		?	24	23									
	Coefficient (1)		0,9	" (2)	"									
Têtards au Stade B	Premier métamorphose	en jours	49	22	15	14	70	15	12	11	70	12	12	12
	Dernière		72	36	21	21	?	19	16	12	?	19	16	14
	Coefficient		0,9	1,15	1,16	1,55	"	1,4	2	3	"	2	"	"
Têtards au Stade C	Première métamorphose	en jours	15	12	15	11	12	11	14	10	16	9	15	10
	Dernière		26	23	25	14	25	21	16	12	25	17	16	12
	Coefficient		0,9	1,08	1,15	"	0,9	1,10	"	1,30	0,9	1,12	1,2	1,4
Têtards au Stade D	Première métamorphose	en jours	9	8	7	6	9	6	6	5	7	6	6	5
	Dernière		34	12	10	9	24	10	7	6	21	8	7	6
	Coefficient		0,9	"	1,19	1,35	0,9	1,33	"	1,43	0,9	1,2	1,22	1,35

(1). Le coefficient du rapport $\frac{\text{Somatie}}{\text{Caudale}}$ est dit normal quand il est au dessus de l'unité et anormal quand il est au dessous

(2). Les guillemets indiquent des pieces perdues dont les mesures manquent

Source : MNHN, Paris



Têtards pris au Stade G (*Rana temporaria*).

Fig. 26.	Metamorphose normale.		Eau de Source.
— 27.	Thyroxine au	1/75.000.000e	
— 28.	—	1/50.000.000e	
— 29.	Metamorphose normale.		Eau sans chaux.
— 30.	Thyroxine au	1/75.000.000e.	
— 31.	—	1/25.000.000e.	
— 32.	Metamorphose normale.		Eau distillée.
— 33.	Thyroxine au	1/75.000.000e.	
— 34.	—	1/50.000.000e.	
— 35.	—	1/25.000.000e.	

Avec les larves âgées de deux jours (voir le tableau n° 2, figures 26 à 35), il ne se produit de métamorphose que parmi les animaux vivant dans l'eau ordinaire et seulement dans le lot des témoins et dans les deux lots les moins thyroxinés (1 pour 50 et 1 pour 75 millions).

Dans les milieux privés de chaux et dans l'eau distillée aucun animal n'arrive jusqu'à la métamorphose, même parmi les animaux de contrôle. Ces derniers ont présenté, dans l'eau distillée, un aspect tout particulier. Dès le second jour, leurs tégnments se gonflèrent, leurs nageoires caudales se coudèrent, formant avec le corps un angle de 90°. Le 5e jour ils avaient repris un aspect qui aurait été normal sans une diminution de leur taille, qui était nettement inférieure à celle des animaux de contrôle vivant dans l'eau ordinaire, mais, le 16e jour, leur aspect se modifia de nouveau, ils se s'ali-

Source : MNHN, Paris

mentèrent plus, maigrirent. Le 23e jour il n'en restait plus que 5 et le 40e jour plus que 3 dont 1 seul avait conservé un aspect à peu près normal et qui, d'ailleurs, mourut peu après. Dans les milieux thyroxinés, tout était terminé dès le 8e jour par la mort de tous les animaux.

On ne peut donc, avec des animaux de cet âge, obtenir des métamorphoses dans les milieux privés de sels de chaux. Les têtards n'ont pas encore de réserves calciques suffisantes et sont immédiatement éprouvés par l'hypotonie du milieu qui a une action décisive en aggravant les conditions déjà difficiles créées par la thyroxine, ainsi que nous l'avons vu au chapitre précédent.

Il n'en est plus de même pour les têtards pris au stade B. Ceux-ci sont moins affectés par l'hypotonie. Cependant on constate deux faits :

1° *un retard* dans les métamorphoses des animaux témoins vivant dans ces milieux, vis-à-vis des animaux témoins vivant dans l'eau ordinaire.

2° au contraire, *une accélération* de la métamorphose des animaux vivant dans les milieux thyroxinés et privés de chaux, vis-à-vis de la métamorphose des animaux vivant dans l'eau ordinaire, thyroxiné d'une manière équivalente.

Les têtards pris au stade D n'accusent plus, dans les lots témoins des trois milieux, de différence entre les temps de métamorphose ou, du moins, n'accusent plus que des écarts négligeables.

Ces résultats forment un contraste avec ceux obtenus avec les têtards pris au stade B et dont le temps de métamorphose des animaux de contrôle des lots privés de chaux était en retard de 21 jours sur les témoins vivant dans l'eau ordinaire. Mais, dans les milieux privés de chaux, la métamorphose est toujours accélérée vis-à-vis des animaux vivant dans l'eau ordinaire et thyroxinés dans une proportion équivalente. L'écart est cependant moins prononcé en fonction du stade de développement plus avancé des animaux.

Donc, contrairement aux affirmations de Kosmin et Resnitschenko la présence des sels en dissolution dans le milieu d'élevage me paraît avoir une certaine importance pour la métamorphose expérimentale des Batraciens, et les résultats des deux auteurs russes m'apparaissent inexplicables, d'autant que Mme Rondeau-Luzeau avait antérieurement montré l'action des sels sur les œufs de grenouille.

Ces auteurs ont opéré avec des têtards de *Rana arvalis*, ou grenouille oxyrrhine, espèce abondante en Europe centrale mais rare en France (Boulenger). Cette espèce se rapproche, par l'aspect extérieur et par les mesures, de *Rana esculenta*. Cependant elle est classée parmi les grenouilles rousses et je ne pense pas que la différence d'espèce puisse être la cause de résultats aussi contradictoires que ceux obtenus par ces deux auteurs et moi-même.

On pourrait tout au plus supposer que les eaux des environs de Moscou sont pauvres en sels de chaux et que, l'hérédité aidant, les têtards issus de grenouilles vivant dans ces eaux puissent, jusqu'à un certain point, s'en passer.

Je persiste néanmoins à croire qu'il s'agit là d'un phénomène général. On

Source : MNHN, Paris

connaît l'influence que le calcium exerce sur le métabolisme. Cette influence doit être maxima pendant la croissance, période pendant laquelle le métabolisme est intense, surtout chez des animaux à transformations rapides qui impliquent des remaniements cellulaires importants. Or, KEISER, en analysant les cendres de têtards pris à divers âges, a trouvé que le potassium dominait jusqu'à l'apparition des membres inférieurs et que, par la suite, le calcium devenait de plus en plus prépondérant.

La mort des jeunes larves dans les milieux hypotoniques non thyroxinés est une première preuve de l'action des sels.

Le *retard* de la métamorphose des animaux plus âgés vivant dans les deux milieux hypotoniques non thyroxinés et l'*accélération* de la métamorphose des mêmes animaux vivant dans les milieux semblables, mais thyroxinés, vis-à-vis des animaux vivant dans un milieu riche en sels et surtout en sels de chaux, sont une deuxième preuve de l'action de ces sels.

Mais, plus les animaux sont âgés au moment de l'expérience et sont à un stade de développement plus avancé, plus leurs réserves calciques augmentent et plus l'influence de l'hypotonie du milieu diminue. Cette diminution se manifeste par une réduction de l'écart entre les temps de métamorphose des animaux vivant dans les trois milieux, qu'ils soient thyroxinés ou non, les métamorphoses les plus précoces se produisant toujours dans les lots les plus thyroxinés des trois milieux.

Est-ce bien l'absence de sels, c'est-à-dire l'hypotonie du milieu qui, chez les très jeunes larves, causa la grande mortalité constatée et les déformations observées, non seulement dans les lots thyroxinés, mais aussi dans les lots non thyroxinés ?

Pour moi, cette action est démontrée par le fait que c'est seulement *dans l'eau distillée* que la mortalité se manifeste et *non dans l'eau privée de chaux possédant, à part le calcium, les sels normalement présents dans l'eau* dont je me sers habituellement pour mes expériences. Dans ce dernier milieu c'est seulement sous l'influence de la thyroxine que la mortalité apparaît.

Le gonflement des téguments qui se manifeste chez les jeunes larves aux premiers temps de leur séjour dans l'eau distillée est un signe de l'action exercée par l'hypotonie de ce milieu, car, dans un milieu hypertonique, les animaux, au contraire, céderaient de l'eau au milieu.

Des expériences complémentaires ont d'ailleurs pleinement confirmé les résultats antérieurs.

Des têtards de *Rana temporaria*, pris au stade B, furent partagés en deux lots : l'un fut immergé dans l'eau ordinaire et l'autre dans l'eau distillée ; ces deux milieux étant additionnés de thyroxine de manière à obtenir une dilution de 1 pour 25 millions (dose moyenne en bain continu).

Les animaux vivant dans l'eau de source se métamorphosèrent dans la proportion de 90 % en 24 jours au maximum, après un temps de latence de 8 jours, alors que ceux vivant dans l'eau distillée ne se métamorphosèrent que dans la proportion de 5 % après un temps de latence de 4 jours seulement.

Source : MNHN, Paris

De plus, la plupart des sujets vivant dans l'eau distillée présentèrent, avant leur mort, une déviation simple ou double de l'épine dorsale, ce qui ne s'est jamais produit dans un milieu normal. Si je n'ai pas, dans ces nouvelles expériences, constaté de gonflement des téguments des animaux vivant dans l'eau distillée, c'est qu'ils étaient déjà suffisamment âgés pour que ce phénomène ne puisse se produire. Je rappelle que c'est avec des larves âgées de deux jours que j'ai pu observer les effets maxima produits par l'hypotonie.

Cette hypotonie du milieu a certainement exercé une fâcheuse influence sur les expériences de d'Angelo et de ses collaborateurs dont j'ai parlé au chapitre précédent.

Je rappelle que ce phénomène se produit chez les têtards qui n'ont pas encore de bourgeons des membres inférieurs et qui, par conséquent, sont sous l'influence du rapport K-Ca qui est en faveur du potassium, alors qu'au stade B le rapport est déjà inversé en faveur du calcium. C'est justement à partir de ce stade qu'on ne l'observe plus.

Donc, les animaux vivant dans les milieux riches en chaux supportent beaucoup mieux l'épreuve de la métamorphose expérimentale que les animaux vivant dans les milieux privés. Ces sels paraissent jouer, dans cette métamorphose, un rôle de *modération* et non d'*inhibition*, comme l'ont écrit Zondek et Reiter, puisque la métamorphose est tout de même accélérée dans les milieux riches en sels de chaux ; mais cette accélération est bien plus considérable dans les milieux qui en sont privés et la taille des animaux y est toujours plus réduite.

Le mécanisme de l'action modératrice reste à trouver.

Dans quelle mesure la spécificité de l'ion Ca intervient-elle ? Les phénomènes qui se passent dans un organisme aussi différencié sont trop complexes pour permettre de saisir le déterminisme d'une semblable action.

J'aurais pu mettre en valeur l'action des sels de chaux dans la métamorphose normale, mais, outre que les animaux de contrôle des différentes séries donnent déjà des indications, j'ai pensé que l'accélération considérable provoquée par la thyroxine faisait apparaître cette influence d'une manière beaucoup plus frappante.

V. INFLUENCE DE LA DOSE DE THYROXINE

Cette influence a été beaucoup plus étudiée que la précédente par divers auteurs dont Allen, Romeïs, Fontès et Aron, Champy et Radu, Etkin, Alphonse et Baumann sont les principaux.

Romeïs dit avoir obtenu, en utilisant des dilutions de thyroxine à 1 pour 5 milliards, des réactions avec des têtards de 15 jours, mais il ne parle pas de métamorphoses.

Fontès et Aron ont établi une échelle de doses, dont les plus faibles ne

Source : MNHN, Paris

déterminent rien ou simplement la réaction d'un organe donné et dont les plus fortes déclenchent la métamorphose.

Au-dessus de 0 mmg. 001 % il ne se produit rien.

Entre 0 mmg. 001 et 0,005 %, déclanchement de la fonction glycogénique du foie.

Entre 0,010 et 0,05 %, détermination de la croissance des pattes antérieures.

Entre 0,05 et 0,2 %, début d'une métamorphose incomplète, de 0,4 à 2 mmg. % détermination de la métamorphose en 7 jours.

Ces résultats paraissent très précis, mais les auteurs, ainsi que je l'ai signalé au chapitre III, ont omis de donner l'âge et l'état de développement de leurs animaux. Ils ont simplemnt dit qu'ils se trouvaient encore éloignés de la métamorphose normale. On peut présumer qu'ils étaient à un stade de début, mais lequel? Or les doses données par les auteurs correspondent de la manière suivante à celles que j'ai moi-même employées :

0 mg. 001 %	correspond à la dose de	1 pour 100 millions = 0,65 γ %.
0 mg. 005 %	id.	1 pour 20 millions = 3,25 γ %.
0 mg. 01 %	id.	1 pour 10 millions = 6,5 γ %.
0 mg. 05 %	id.	1 pour 2 millions = 32,5 γ %.
0 mg. 2 %	id.	1 pour 500 millièmes = 130 γ %.
0 mg. 4 %	id.	1 pour 250 millièmes = 260 γ %.
2 mg. %	id.	1 pour 50 millièmes = 130 γ %.

Pour Fontès et Aron, la métamorphose ne serait déterminée complètement que par la dose correspondant à 1 pour 250 millièmes, or, j'ai obtenu, comme on le verra plus loin, des métamorphoses complètes et déjà notablement accélérées à la dose de 1 pour 100 millions.

La différence qui existe entre les résultats obtenus par ces auteurs et les miens ne peut provenir que d'une différence de technique dans l'application du traitement thyroxinien.

En effet, Fontès et Aron, dans leurs expériences, n'ont fait vivre que temporairement leurs animaux dans l'eau thyroxinée, alors que j'ai employé l'immersiou continue.

C'est également l'immersion temporaire que Alphonse et Baumann ont utilisée pour leurs expériences faites avec des têtards de *Bufo vulgaris* qu'ils ont soumis à des doses massives de 1/50.000e, ce qui a provoqué dans les lots ainsi traités une mortalité telle que les auteurs ont été amenés à user de cette immersion temporaire dont je reparlerai plus loin.

Champy et Radu, pour déterminer les réponses successives des sensibles locales à la thyroxine, employèrent les mêmes doses et la même méthode que les quatre auteurs précédemment cités.

Allen a établi des seuils minima de réponse des têtards à la thyroxine et sur l'efficacité de cette substance, comparée à d'autres produits iodés comme la diiodotyrosine. Il a également publié de nombreux travaux sur le rôle de l'hypophyse dans le déclanchement de l'activité thyroïdienne.

Source : MNHN, Paris

Etkin, indépendamment de son travail sur la série épisodique dont j'ai parlé au chapitre III, a publié de très nombreuses recherches. Il a notamment réalisé des métamorphoses « subnormales » en soumettant des têtards thyréoprivés à des concentrations croissantes de thyroxine, allant de la dose de 1 pour 1 milliard (inopérante) à celle de 1 pour 10 millions en passant par les doses de 462-215-100 et 46 millionièmes. D'après lui, le seuil de réaction se trouverait vers 1 pour 250 millions ; l'émergence des membres antérieurs serait déterminée par la dose de 1 pour 46 millions et la régression totale de la queue, pour celle de 1 pour 10 millions.

J'ai opéré avec des têtards de *Rana temporaria* parvenus au stade B de leur développement, répartis en 10 lots de 15 individus immergés dans 500 cc. d'eau ordinaire. Dans 9 de ces lots, la thyroxine était mélangée *continuellement* au milieu d'élevage, de manière à obtenir des dilutions de :

1 pour 1 milliard.	0,65	γ	d'Iode %°
1 pour 500 millions	1,3	γ	id.
1 pour 100 millions	6,5	γ	id.
1 pour 75 millions	8,65	γ	id.
1 pour 50 millions	13	γ	id.
1 pour 25 millions	26	γ	id.
1 pour 10 millions	65	γ	id.
1 pour 5 millions	325	γ	id.
1 pour 1 million.....	650	γ	id.

Dans cette échelle de dose, la plus faible n'a déterminé qu'une légère avance dans la différenciation des bourgeons des membres inférieurs au 5e jour. Au terme de la métamorphose, l'aspect général des animaux traités n'était pas différent de celui des témoins, on notait seulement une diminution de la longueur du tronc de l'ordre du 1/2 millimètre et de celle des membres inférieurs de l'ordre du millimètre, ce qui donne un coefficient $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ légèrement supérieur à celui des témoins, mais encore paranormal.

Il n'y a pas d'accélération de la métamorphose, non plus d'ailleurs qu'avec la dose suivante (1 pour 500 millions), mais à cette dose la différence de taille entre les animaux thycoxinés et les témoins est nettement perceptible à l'œil, le tronc et les pattes postérieures étant plus courts de 1,5 millimètre, ce qui donne un coefficient égal à l'unité et déjà légèrement anormal (voir le tableau n° 3, figures 36 à 45).

Le tableau change brusquement avec la dose de 1 pour 100 millions. La longueur du tronc se trouve réduite de 1/3 et celle des membres inférieurs d'un peu plus, mais les animaux ne sont pas encore disproportionnés, bien que le coefficient soit devenu nettement anormal. Cette fois, il y a une accélération de la métamorphose de 10/30 jours.

Aux deux doses suivantes 1 pour 75 et 1 pour 50 millions, il ne se produit aucun changement appréciable, ni dans le coefficient ni dans l'accélération

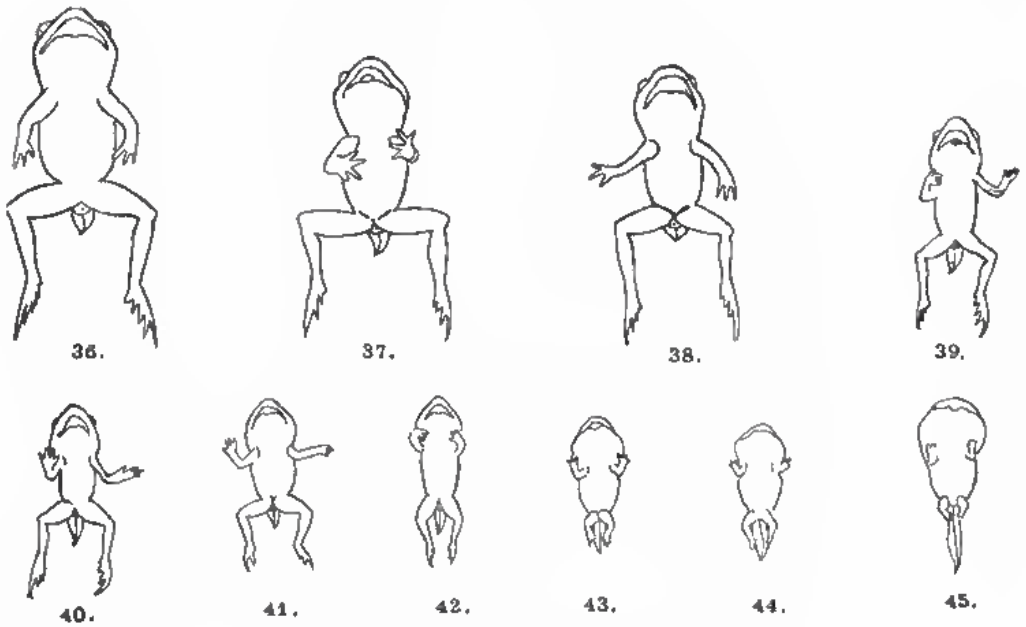
Source : MNHN, Paris

Tableau N° 3

	Témoins	Thyroxine à : 1.000.000.000	500.000.000	100.000.000	75.000.000	50.000.000	25.000.000	10.000.000	5.000.000	1.000.000
Longueur du tronc en m/m	12	11,5	10,5	8	8	7,5	7	7	6,5	6
" des membres postérieurs "	13	12	10,5	7	7	6,5	4,5	2,5	2	1,5
" " antérieurs "	5,5	5	2 3/4	2 3/4	2 3/4	2 1/2	2	1 3/4	1,5	1,5
Largeur de la tête "	5	4,5	4,5	3,5	3,5	3,5	3	3	4	4
Rapport entre la longueur du tronc et celle des membres postérieurs	12/13	11,5/12	10,5/10,5	8/7	8/7	7,5/6,5	7/4,5	7/2,5	6,5/2	6/1,5
Coefficient de ce rapport ($\frac{\text{Somato}}{\text{céphalique}}$)	0,92	0,95	1	1,14	1,15	1,15	1,51	2,8	3,25	4
Temps de métamorphose (en jours) première	26	24	24	16	18	14	12	7	6	5
Temps de métamorphose (en jours) dernière	53	61	61	23	28	23	19	9	7	7

Nota : Tous ces chiffres sont des moyennes
Tous les têtards ont été pris au Stade B
Le coefficient du rapport $\frac{\text{Somato}}{\text{céphalique}}$ est dit normal quand il est au-dessous de l'unité et anormal quand il est au dessus

Source : MNHN, Paris



Têtards pris au stade B (*Rana temporaria*).

Fig. 36. Métamorphose normale.
— 37. Thyroxine au 1/1.000.000.000e.
— 38. — 1/500/000.000e.
— 39. — 1/100.000.000e.
— 40. — 1/75.000.000e.
— 41. — 1/50.000.000e.
— 42. — 1/25.000.000e.
— 43. — 1/10.000.000e.
— 44. — 1/5.000.000e.
— 45. — 1/1.000.000e.

de la métamorphose ; mais à la dose de 1 pour 25 millions, nouveau changement brusque. Si la longueur du tronc diminue peu (1,5 millimètre), en revanche la longueur des membres inférieurs tombe de 7-6,5 millimètres à 4,5 millimètres, ce qui donne aux animaux un aspect nettement disproportionné. L'accélération de la métamorphose s'accentue et l'écart, avec le temps de métamorphose des témoins, est de 14/34 jours.

A la dose de 1 pour 10 millions, la longueur des membres inférieurs tombe de 4,5 à 2,5 millimètres, cependant que la longueur du tronc ne varie pas. De ce fait, le coefficient devient de plus en plus élevé, donc de plus en plus anormal (2,8) et l'écart des temps de métamorphose avec ceux des témoins est alors de 19/44 jours.

Aux deux dernières doses, 1 pour 5 et 1 pour 1 million, la longueur du tronc diminue peu (0,5,1 mm), mais les membres postérieurs diminuent davantage et le coefficient s'élève à 3,25 et 4 tandis que la métamorphose s'accomplit en 6/7, 5/7 jours, portant l'écart entre ces temps et ceux des témoins à 21/49 jours.

Donc, quand on arrive aux doses les plus fortes on constate que, pendant

Source : MNHN, Paris

que la longueur du tronc diminue de la moitié, celle des membres inférieurs diminue des 8/10es et celle des membres antérieurs des 3/5es alors que la largeur de la tête, après avoir diminué des 2/5es, remonte aux 4/5es de la largeur de la tête des témoins, ce qui, en opposition avec la diminution de la longueur du tronc et les dimensions exiguës des membres, donne aux animaux cet aspect très particulier qui laisse entrevoir des anomalies de croissance énormes. On obtient des véritables monstres à large bouche, mais dont les membres inférieurs minuscules ne sont pas susceptibles de flexion.

Ces dysharmonies ont été signalées par Cotronei (1914), Giacomini (1916), et Schreiber (1934) qui en a donné une explication. J'ai observé moi-même que la queue régresse très précocement alors que la croissance des membres inférieurs s'arrête, à l'inverse de ce qui se passe dans la métamorphose naturelle. La bouche est élargie et terminale, mais en forme de T par persistance des cartilages labiaux antérieurs. Il y a de l'exophtalmie, dont le mécanisme, que je décrirai dans la 3e partie, est tout différent de celui de l'exophtalmie dans la maladie de Basedow, et de l'hypertrophie de la cornée, dont la différenciation est en avance sur celle du cristallin qui possède une structure encore larvaire, inadaptée à la vision aérienne (Schreiber).

Je citerai encore l'éosinophilie persistante dans les reins des animaux dont la métamorphose a été accélérée par de fortes doses de thyroxine. Cette éosinophilie est maxima pendant les derniers épisodes de la métamorphose naturelle, mais, après cette métamorphose, elle a à peu près disparu. Or, j'en ai *toujours* trouvé dans les reins des animaux parvenus au terme de la métamorphose expérimentale, et d'autant plus, que la thyroxine avait été administrée à de plus fortes doses. Je reparlerai plus en détail de ce phénomène dans la partie histologique de ce travail et j'en fournirai une interprétation.

La représentation graphique des animaux illustre d'une manière saisissante ces grosses modifications du développement des divers segments du corps sous l'influence de la thyroxine. Il est à remarquer qu'à partir de la dose de 1 pour 100 à 1 pour 50 millions, le coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ ne change pas, pas plus, d'ailleurs, que le temps des métamorphoses et, qu'en général, la plus ou moins grande accélération de la métamorphose est en relation avec la plus ou moins grande diminution de la taille des animaux thyroxinés. Il est également intéressant de constater que les animaux soumis aux doses de 1 pour 100, 75 et 50 millions n'ont pas, bien que *nains*, un aspect nettement anormal, c'est-à-dire que les divers segments de leur corps restent comparables, toutes choses égales, à ceux des témoins, alors que, chez les animaux thyroxinés à de plus fortes doses, les disproportions deviennent évidentes. Les rapports anatomiques des premiers ne sont pas modifiés au point de leur interdire un comportement normal, tandis que, chez les seconds, il se produit par suite des modifications

Source : MNHN, Paris

de la croissance, des impotences fonctionnelles des membres qui leur interdiraient tout comportement normal, même si les réactions chronologiquement anormales des « sensibles locales » ne les vouaient à une fin prématurée.

Il existe, d'autre part, comme l'ont montré Allen, Fontès et Aron, Etkin, une dose limite, un seuil, au-dessous duquel la thyroxine est inopérante, mais, du fait que l'on peut obtenir une gamme d'effets croissants avec une gamme de doses croissantes, on est obligé de conclure que la loi du « tout ou rien » ne joue pas. Or, Champy et Radu ont écrit le contraire « parce que, disent-ils, passé une certaine dose (1 pour 50 mille), l'effet maximal est obtenu et qu'il n'y a plus de courbe d'action ».

En réalité, si ces auteurs avaient maintenu leurs animaux dans cette solution au lieu de les en retirer au bout de 5 jours, la mortalité massive qui se serait produite parmi les têtards leur aurait prouvé qu'il n'y avait de limite aux effets des doses croissantes que la mort des sujets.

Il n'y a donc pas de loi de tout ou rien pour ces phénomènes, de même qu'entre 500 et 1 millionième, il existe toute une gamme de réactions (avec un palier entre 100 et 50 millionièmes), on peut donner une dose qui, tout en accélérant la métamorphose et en arrêtant la croissance des animaux (effets fondamentaux de la thyroxine reconnus par tous les auteurs), agit de manière que les réponses des sensibles locales ne se précipitent pas au point de modifier brutalement l'aspect et la physiologie des animaux.

Je ne pense pas que la méthode des immersions temporaires, employée par Fontès et Aron, Etkin, Alphonse et Baumann, Champy et Radu, qui s'est révélée excellente pour la détermination des « seuils » d'efficacité de la thyroxine et de la réponse des diverses sensibles locales, ait la même valeur pour la détermination de l'action de la thyroxine sur l'ensemble des phénomènes de la métamorphose, et j'en vais donner plusieurs exemples.

En soumettant des têtards à des bains continus de thyroxine à 1 pour 1 milliard, Roméïs a déjà observé, à cette dose oligodynamique, des réactions certaines. Sans aller aussi loin que cet auteur, j'ai cependant constaté moi-même, au 5e jour de l'expérience, une réaction légère, mais néanmoins visible, au niveau des membres inférieurs et qui s'est trouvée être mesurable au terme de la métamorphose qui ne fut pas accélérée, pas plus, d'ailleurs, qu'à la dose de 1 pour 500 millions. Mais à celle de 1 pour 100 millions on a vu que j'avais obtenu des résultats positifs, tant au point de vue de la réaction des tissus qu'à celui de l'accélération des phénomènes.

Cependant, avec la méthode des immersions temporaires, Fontès et Aron ne déclanchent la métamorphose de leurs animaux qu'avec une dose 40 fois supérieure contenant 260 γ d'iode pour 100, alors que je la déclanche et la mène à son terme, sans mortalité, avec 6,5 γ d'iode pour 1.000.

D'après les mêmes auteurs, ainsi que pour Allen (1932) qui a opéré avec des têtards de *Bufo halophilus*, la concentration minimale serait de 1 pour 200 millions pour une application de 6,15 jours. Or, j'ai obtenu comme Roméïs des réponses à 1 milliardième et à 1 pour 500 millions.

Source : MNHN, Paris

Evidemment, si l'on retire les têtards du bain thyroxiné au bout de 6 jours, par exemple, on ne peut observer à la dose de 200.000.000es aucune métamorphose ; il faudrait employer la dose de 1 pour 10 millions et, en cela, je suis d'accord avec ETKIN mais, avec cette méthode, on ne peut juger du pouvoir métamorphotique des doses situées entre 150 et 25 millionièmes, pouvoir certain, mais dont les effets ne se manifestent pleinement qu'entre 16 et 20 jours au grand maximum, et c'est justement ces doses-là qui permettent de provoquer une métamorphose *accélérée*, mais qui n'apporte pas cependant dans la chronologie de ses phases une perturbation telle que les animaux arrivent à son terme monstrueux et inviables.

J'estime donc que, pour pouvoir apprécier le pouvoir d'une dose donnée, il faut que les têtards séjournent constamment dans le bain thyroxiné. ETKIN, lui-même, n'a-t-il pas dit que la thyroxine devait être constamment fournie ?

Ce même auteur, parlant de l'efficacité des doses faibles (1 pour 200-217 millions), reconnaît que les durées d'action courtes (de 1 à 4 jours) sont sans effet appréciable et que les durées moyennes (de 5 à 10 jours) font apparaître quelques signes initiaux de la métamorphose mais que « cette apparition se produit le même nombre de jours après le début du traitement, bref ou long ». C'est-à-dire que ce que j'appelle le *temps de latence* ne varie pas. Il ajoute : « Ces têtards se comportent donc bien différemment de ceux qui, immergés en permanence dans une solution de 1 pour 215 millions, ne présentent qu'en apparence (?) une métamorphose partielle du fait de la lenteur d'apparition des critères successifs des différents stades.

Il est parfaitement possible que la métamorphose n'ait pas été accélérée par cette dose, mais il serait étonnant qu'elle n'eût pas déterminé, dans la structure des animaux, des effets mesurables. Il aurait donc mieux valu conclure que cette dose ne provoquait pas *l'accélération* de la métamorphose.

Je ne pense pas non plus que la méthode des doses massives employées par ALPHONSE et BAUMANN donne de meilleurs résultats que les doses homéopathiques employées par ALLEN, ROMÉIS et moi-même. ALPHONSE et BAUMANN en utilisant des solutions de 1 50.000e (1.300 γ % d'iode) n'obtiennent pas des métamorphoses plus rapides que celles que j'ai obtenues avec des doses de 1 et 5 millionièmes (65 et 32,5 γ d'iode) données à des têtards pris au stade B. On sait d'ailleurs, et depuis longtemps, que les doses oligodynamiques produisent proportionnellement plus d'effet que les doses massives. Dans leurs expériences de 1934, ces auteurs avaient constaté que la dose de 1/50.000e laissait indifférente la peau des têtards de *Bufo Bufo* après 12 jours de traitement, tandis qu'ils présentaient, par ailleurs, les signes les plus importants de la métamorphose. Résultats paradoxaux qui ne peuvent être attribués qu'à cette solution trop concentrée. Je rappelle à ce sujet qu'en employant la dose de 1 millionième j'ai obtenu avec les têtards de *Rana temporaria* pris au stade B des métamorphoses en 5 jours.

Je suis d'accord avec les même auteurs quand ils disent que la thyroxine n'a pas d'influence avant l'operculation des branchies et même immédiate-

Source : MNHN, Paris

ment après (début du stade A), mais je ne puis souscrire à l'opinion qu'ils émettent que, quand on emploie des têtards plus âgés, la différenciation des ébauches de leurs membres inférieurs au moment de la métamorphose prématurée, n'est pas plus avancée que chez les témoins ».

J'ai examiné un animal de chaque lot au 5e jour de mes expériences et j'ai constaté *que seul le témoin avait des bourgeons informes.* Avec la dose de 100 millionièmes on aperçoit déjà des traces de différenciation et cela jusqu'à la dose de 25 millionièmes. A partir de cette dernière dose jusqu'à celle de 1 millionième, on distingue notamment la forme des doigts. Si on examine un têtard témoin le 8e jour, on s'aperçoit que les ébauches sont pigmentées et que les doigts sont marqués mais, à cette date, dans les lots les plus thyroxinés, les membres antérieurs des animaux sont sortis et ils commencent à sortir dans le lot thyroxiné à 1 pour 10 millions.

VI. INFLUENCE DU RYTHME SAISONNIER

J'appelle « *Rythme saisonnier* » l'ensemble des phénomènes qui déterminent l'hibernation chez les Batraciens et dont la durée est variable. Pour *Rana temporaria* et *Rana agilis*, par exemple, elle est de 4 mois 1/2 à 5 mois, alors que, pour *Rana esculenta*, elle atteint 6 mois à 6 mois et demi.

Ce rythme saisonnier affecte également les têtards de plusieurs espèces. On sait que, dans la nature, les têtards de *Rana esculenta* et d'*Alytes obstetricans* peuvent hiverner et se métamorphoser au printemps. Ce qui est curieux, c'est qu'en aquarium, des têtards d'Alytes, parvenus au début du mois d'octobre à un stade de développement avancé (E. F.), ne se métamorphosent pas avant la fin de mars, bien qu'ils aient été nourris et maintenus à une température suffisante pour empêcher l'hibernation. Je me suis alors demandé si ce rythme pouvait influencer la métamorphose provoquée par la thyroxine [1].

Dans cette vue, j'ai été amené à entreprendre des expériences échelonnées dans le temps, afin de comparer la vitesse et l'allure des processus de la métamorphose expérimentale, en la provoquant à des époques correspondant à la préhibernation, à l'hibernation et à la posthibernation, en maintenant les animaux à une température suffisante pour que l'hibernation n'ait pas lieu.

J'ai réalisé ces expériences en employant, comme matériel, des têtards d'*Alytes obstetricans* Laur.

On sait que les femelles d'*Alytes* effectuent plusieurs pontes, du mois de mars à la fin du mois d'août, de sorte que, à la fin de septembre, on trouve, dans la nature, des têtards à différents stades de développement, dont les uns peuvent être utilisés tout de suite et les autres seulement plusieurs mois plus tard.

1. Je n'ai trouvé, dans la bibliographie, aucune étude sur cette question.

Source : MNHN, Paris

J'ai pris des têtards parvenus, autant que faire se pouvait, au stade G et aussi semblables que possible. A ce stade, les animaux mesurent environ 40 mm. de longueur (16 mm. pour le corps et 24 mm. pour la nageoire caudale).

Ils furent mis dans des cristallisoirs individuels renfermant 250 cc. d'eau de distribution, à laquelle était soigneusement mélangée une solution de Thyroxine de manière à obtenir des dilutions de 1 et 10 millionièmes, doses fortes qui permettent d'obtenir des résultats rapides.

Les têtards furent nourris comme d'habitude et maintenus à la température du laboratoire qui fut en moyenne, pendant les mois d'hiver, de + 14° le matin et de + 20° dans l'après-midi. [1].

Les résultats furent appréciés suivant trois critères différents :

1° *Le temps de latence*, c'est-à-dire le laps de temps qui s'écoule entre le commencement de l'expérience et l'apparition des premiers phénomènes causés par le traitement thyroxinien (forme en violon).

2° *La durée totale des processus*, soit qu'ils aboutissent à la métamorphose complète signalée par la sortie des deux membres antérieurs, soit qu'ils aboutissent à la mort prématurée des animaux.

3° Le coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{calopodique}}$.

Ces résultats, consignés dans le tableau ci-après, montrent que dans l'arrière-saison, aux mois de septembre, d'octobre et de novembre, correspondant à la préhibernation et à l'hibernation, la durée totale des processus varie de 28 à 35 jours, avec un temps de latence de 12-14 jours, alors qu'au mois de février et au début du mois de mars, époque correspondant à la fin de l'hibernation, les temps ne sont plus que de 23 à 25 jours avec des latences de 11 et 19 jours.

A la fin du mois de mars et au début du mois d'avril, l'époque correspondant à la posthibernation et, par conséquent, à la reprise de l'activité des têtards, la durée totale des processus n'est plus que de 14-15 jours, avec des temps de latence de 6-8 jours, temps qui varient peu au mois de juin (9-13 jours).

Les coefficients du rapport sont en harmonie avec la plus ou moins grande vitesse des processus, à un stade de croissance égal, bien entendu. Par exemple, pour la dose de 1 pour 1 million, le coefficient est de *2,44* pour une durée de 28 jours en novembre, et de *3,66* pour une durée de 14 jours à la fin de mars. De même, pour la dose de 1 pour 10 millions, le coefficient est de *1,71* à *1,91* pour des durées de 30, 33, 35 jours de septembre à novembre, et de *2,98* au début du mois d'avril pour une durée de 15 jours.

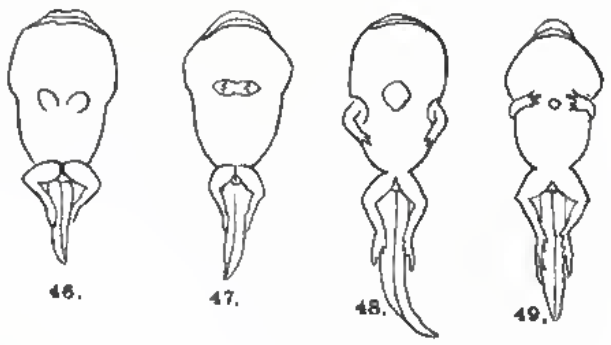
Le dernier cas, celui du mois de juin, paraît constituer une anomalie. Cependant il n'en est rien. L'abaissement du coefficient est fonction du stade de croissance plus avancé de l'animal au moment de la mise en expérience.

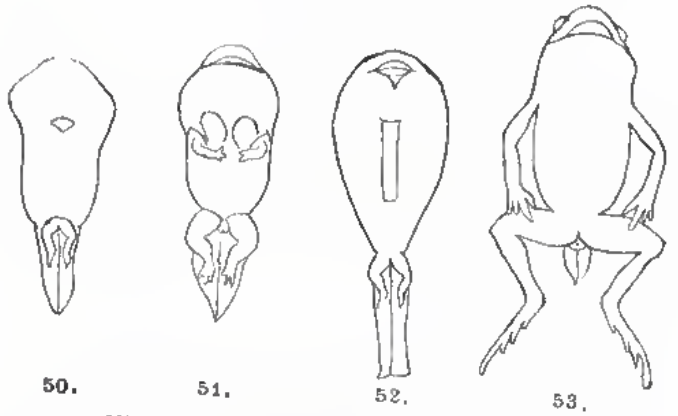
1. Températures moyennes. Températures maxima : + 20° le matin et + 28° l'après-midi. Températures minima : + 9° le matin et + 13° l'après-midi.

Source : MNHN, Paris

TABLEAU DES RÉSULTATS (voir fig. n° 46 à 53).

Mois	*Stade de croissance*	*Doses de thyroxine.*	*Temps de latence en jours.*	*Temps de métamorphose en jours.*	*Epoque de la mort avant la métamorphose.*	*Coefficient*[1]
Septembre	C	1 /10.000.000e	14	33		1,78
Octobre.	C	1 /10.000.000e	13	30		1,91
Novembre	C	1 /1.000.000e	14		28	2,44
Novembre	C	1 /10.000.000e	14	35		1,71
Février	D	1 /10.000.000e	11	23		1,72
Mars(début)	B	1 /10.000.000e	19	25		1,80
Mars (fin)	C	1 /1.000.000e	6		14	3,66
Mars (fin)	C	1 /10.000.000e	6		14	2,44
Avril	C	1 /10.000.000e	8	15		2,08
Juin	E	1 /10.000.000e	9	13		1,40





Têtards pris au stade C (*Alytes obstetricans*).

FIG. 46. Thyroxine au 1 /10.000.000e (octobre) mort, le 31e jour.
— 47. — 1 /1.000.000e (novembre), mort le 28e jour).
— 48. — 1 /10.000.000e (novembre), metamorphose le 35e jour.
— 49. — 1 /10.000.000e (février) — 23e jour.
— 50. — 1 /1.000.000e (mars), mort le 14e jour.
— 51. — 1/10.000.000e (avril), metamorphose le 15e jour.
— 52. Têtard temoin (mars).
— 53. Metamorphose normale.

1. du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$.

Source : MNHN, Paris

Il existe donc une différence sensible entre la vitesse et l'allure des processus quand la métamorphose est expérimentalement provoquée pendant la période correspondant, dans la nature, à l'hibernation d'une part, et d'autre part à la reprise de l'activité des animaux, *mais avec cette différence que cette activité a été maintenue par une température extérieure qui a empêché l'hibernation de s'effectuer.*

Malgré cela, la durée des processus de la métamorphose expérimentale, de même que l'apparition de ses premières manifestations ont été notablement plus longues pendant la période correspondant, dans la nature, à la vie ralentie des têtards de même espèce.

Il n'y a aucune raison de penser que les choses puissent se passer différemment pour les têtards d'autres espèces.

On peut donc conclure que, dans la métamorphose expérimentale des têtards de Batraciens Anoures, la durée et l'allure des processus de cette métamorphose sont influencées, toutes choses égales, par le rythme saisonnier.

CONCLUSIONS

Dans la métamorphose expérimentale des Batraciens Anoures par la thyroxine on devra donc tenir compte des facteurs dont j'ai souligné et démontré l'importance :

1° *L'âge des animaux* calculé suivant l'échelle de Kollmann en évitant de prendre les têtards au stade A pour ne pas trop bouleverser les « sensibles locales », ce qui déterminerait certainement une mortalité plus ou moins grande parmi les animaux. L'optimum se trouve aux stades B et C, qui sont suffisamment éloignés de la métamorphose normale pour qu'on puisse prétendre *déclancher réellement* les processus de la métamorphose expérimentale. Aux échelons suivants on ne peut que l'accélérer et encore de moins en moins.

2° *La teneur du milieu d'élevage en sels dissous dans l'eau et surtout en sels de chaux*, car en cas de carence de ces sels, les effets de l'hypotonie du milieu viendraient s'ajouter aux troubles causés par la thyroxine. De plus, les sels de chaux favorisent la croissance, freinent l'action de la thyroxine qui tend à l'arrêter, quand cette dernière substance ne se trouve pas dans le milieu à une trop forte concentration.

3° *Le choix de la dose.* On pourra choisir une dose qui, tout en accélérant la métamorphose, ne déterminera pas, chez les animaux, une disproportion entre les divers segments du corps qui rendrait, après la métamorphose, tout comportement normal impossible et cette dose pourra être *oligodynamique*, parce que les animaux séjourneront *continuellement* dans le bain thyroxiné. Le seuil de l'efficacité thyroxinienne se trouve à 500 millionièmes et la dose critique à 25 millionièmes.

Source : MNHN, Paris

4° *L'influence du rythme saisonnier* sur la métamorphose expérimentale des têtards soumis au traitement thyroxinien pendant la période correspondant, dans la nature, à l'hibernation des animaux.

Enfin, *il faudra toujours nourrir normalement les lézards avant* et *pendant* les expériences avec un régime *non carencé* sous peine de fausser complètement les résultats, ainsi que je l'ai montré dans la critique des expériences de KOLLMANN appuyées par des contre-expériences probantes.

Etant tenu compte de tous ces facteurs on devra, toutes choses égales, obtenir, dans les mêmes conditions expérimentales, des résultats semblables avec une espèce donnée.

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

DEUXIÈME PARTIE

LES SUBSTANCES ANTAGONISTES DE LA THYROXINE

I. GÉNÉRALITÉS.

Quand on consulte la bibliographie de cette question, on est surpris de voir dans la liste des antagonistes de la thyroxine les produits les plus divers. On y trouve des dérivés d'hormones comme la Thyréoglobuline, la Diiodotyrosine, la Dibromotyrosine, la Cortydine, l'acétate de Désoxycorticostérone, le Propionate de Testostérone, le Benzoate d'Oestradiol ; des produits organiques comme certaines vitamines ; un organe, le foie ; des corps gras d'origine végétale ou animale ; des sérums ; des corps chimiques comme la quinine, l'iodure de potassium, le fluor, le bromure de sodium, des sels de cuivre, le sulfate de zinc, et on se demande quel mécanisme physico-chimique peut convenir à l'action d'éléments aussi divers.

De toutes ces substances dites antagonistes de la thyroxine, j'ai particulièrement étudié l'action des dérivés des hormones thyroïdiennes et sexuelles et, episodiquement, celle du sulfate de zinc.

Pour ces expériences, j'ai employé des têtards de *Rana temporaria*, *Rana agilis* et *Alytes obstetricans*, et j'ai dû, quand j'ai utilisé des hormones sexuelles, qui sont en solutions huileuses, les injecter en employant la méthode décrite par GALLIEN, mais légèrement modifiée, rien n'étant changé quant au dispositif général et aux méthodes de mesure.

II. LA DIIODOTYROSINE.

Définition. — La 3,5 d-l-diiodotyrosine est un des deux produits de la dissociation hydrolytique de la substance thyroïdienne. D'après HARINGTON et RANDALL, elle constituerait la partie soluble dans les acides, alors que la thyroxine en représenterait la partie soluble dans les alcalis. Ces deux auteurs, en partant de 250 grammes de thyroïde sèche, ont retiré 300 milligrammes de thyroxine et 225 milligrammes de diiodotyrosine, avec une perte de 73 % d'iode au cours des manipulations, perte due à la labilité de la diiodotyrosine et de la thyroxine.

Source : MNHN, Paris

Ces deux substances seraient contenues dans la thyréoglobuline qui, d'après Oswald, serait la véritable hormone, car seule cette substance a une action sur le système neurovégétatif du chien, pouvoir que ne possèdent ni la diiodotyrosine, ni la thyroxine.

Pour Oswald, Barger, Harington, la diiodotyrosine, très labile, se transformerait en thyroxine.

Historique. — C'est Abelin, en 1921, qui a constaté, le premier, que la diiodotyrosine avait, comme la thyroxine, une action sur la métamorphose des Batraciens et, en 1922, Abderhalden et Schiffmann précisaient que c'étaient la 3, 5, d-l diiodotyrosine qui agissait sur la métamorphose de têtards de grenouille à peu près comme la substance thyroïdienne elle-même et les produits de sa dissociation hydrolytique et non la 2,5 d-l diiodotyrosine dont l'effet était beaucoup plus tardif. Cinq ans plus tard, Abderhalden et Hartmann constataient que l'action de la diiodotyrosine était plus faible que celle de la thyroxine avec le même matériel. Cette opinion a été confirmée depuis par Canizanelli et Rapport, puis par Simonnet qui affirme que, dans le cas de la métamorphose des têtards, les doses de diiodotyrosine devaient être 100 fois plus élevées que les doses de thyroxine pour produire les mêmes effets. Enfin, d'après Jensen, la diiodotyrosine n'aurait aucune influence sur la métamorphose de l'Axolotl.

Les travaux d'Abelin, d'Abderhalden et de son école suscitèrent de nombreuses recherches surtout quand on songea à utiliser la diiodotyrosine comme agent thérapeutique dans le traitement des hyperthyréoses, recherches dont voici les principales :

Tout d'abord celles d'Abelin lui-même, qu'il reprit en 1931 et d'où il conclut à l'utilité de la diiodotyrosine dans la thérapeutique des hyperthyréoses. En 1936 il obtint en ne poussant pas à fond l'hydrolyse des tissus du corps thyroïde, en même temps que de la thyroxine, une autre substance iodée sous une forme peptonée, capable d'amener le rétablissement d'un animal hyperthyroïdisé. Dans plusieurs séries d'expériences faites avec des rats mâles, il obtint des rémissions nettes dans la plupart des cas, en administrant, après hyperthyroïdisation préalable, cette substance qu'il prénomme: diiodotyrosine thyréopeptonée. De plus, il constate, fait important, que l'iode inorganique, sous forme d'une solution de Lugol, non seulement n'amène aucune amélioration dans l'état des animaux, mais l'aggrave car elle causa la mort de l'un d'eux. Cet auteur donne peu de précisions sur la nature exacte de cette nouvelle substance, elle contiendrait (par suite de l'hydrolyse imparfaite) plus de diiodotyrosine que de thyroxine, ou encore de la diiodotyrosine contenue dans une thyréoglobuline imparfaitement dissociée.

Elmer ne trouve aucune différence entre l'action de la diiodotyrosine et celle de l'iodure de potassium sur les corps thyroïdes de cobayes ayant reçu des injections de thyréostimuline, Foster confirme et Kommerel nie toute action antagoniste de la diiodotyrosine vis-à-vis de la thyroxine, mais comme

Source : MNHN, Paris

cet auteur avait administré la diiodotyrosine « ***per os*** » et la thyroxine en « injections » (méthode qui, d'après TERROINE et BONNET, fait rendre à cette substance son maximum d'effet), cette erreur me dispense de tenir compte de ses conclusions.

DELCOURT-BERNARD cherche à montrer que l'iode inorganique (IK) est un agent thérapeutique supérieur à la diiodotyrosine dans le traitement des hyperthyréoses. Il critique l'école allemande qui attribue à la diiodotyrosine une action supérieure à celle de l'iode inorganique et qui considère cette substance comme un agent actif et précieux entre tous et il se rapproche, bien qu'il s'en défende, de l'école américaine qui, tout en reconnaissant l'action sédative de la diiodotyrosine sur les hyperthyréoses, ne lui accorde qu'une valeur thérapeutique uniquement liée à l'iode qu'elle contient. Pour lui l'iode, sous forme de composé inorganique (Lugol), a une action supérieure à celle de la diiodotyrosine, composé organique iodé.

Cependant UHLENHUTH avait montré (1922) que, si une dose d'iodotyrosine correspondant à 0 mmg. 03 d'iode par litre (190 γ) déterminait la mise en train de la métamorphose de l'Axolotl 13 jours après le début de l'expérience, des doses 33 à 96 fois plus fortes d'iode inorganique restaient sans effet, et cet auteur concluait : « que ce n'était pas l'iode inorganique tel quel, qui constituait le principe actif de l'hormone thyroïdienne ».

GADDUM, en 1927, montrait que l'iodure de potassium n'avait qu'une action temporaire sur les têtards, plongés dans une solution d'IK, ces animaux absorbaient une grande quantité d'iode, mais cet iode était rapidement excrété, et DEMOLE, en 1931, constatait que l'action de la diiodotyrosine sur la métamorphose des têtards était égale à celle de la thyroxine, mais à condition que ces deux substances eussent une teneur égale en iode, l'iodure de potassium *étant inopérant*, ainsi que la molécule de thyroxine dépourvue d'iode (désiodo-tyrosine ou tyronine).

Enfin WEIL et BERNHEIM ont montré que des doses minimes de thyroxine produisaient des effets supérieurs à ceux des doses d'iodure de potassium représentant plusieurs centigrammes d'iode et que la diiodotyrosine paraît agir de façon intermédiaire, et ces auteurs concluent : « que l'action de l'iode est d'autant plus sensible qu'il entre dans une molécule plus voisine de l'hormone élaborée par la glande ».

Comme on le voit, on se trouve en présence de deux tendances nettement opposées et il est à remarquer que les auteurs qui estiment égaux les effets de l'iodure de potassium et de la diiodotyrosine n'ont pas opéré sur des larves de Batraciens, « test exquisément spécifique », comme l'a écrit PENDE.

C'est en fonction de ce test que j'ai repris cette question.

3° **Technique spéciale.** — J'ai employé la dilodotyrosine *Roche* qui contient deux molécules d'eau de cristallisation, conformément à la formule :

$$—HO—C_6H_2I_2CH_2\,(NH_3)\;CO_2H + 2H_2O—$$

Source : MNHN, Paris

C'est de l'acide : amino β (3,5 diiodo-4 oxyphényl) propionique, dont le poids moléculaire est de *468,97* et la teneur en iode de *54,14* %.

Les solutions de cette substance, qui étaient établies de manière que leur teneur en iode fût égale, dans leurs dilutions de même litre, à celles de la thyroxine, furent ajoutées au milieu d'élevage, d'abord seules, puis en même temps que la thyroxine, mais, pour une série ne comportant comme matériel que des *Alytes*, les dilutions des deux substances furent employées en injections. Les animaux furent pris aux stades C, D et même E (*Alytes*) de leur développement, ceci étant rendu inévitable par les circonstances.

4. ACTION DE LA DIIODOTYROSINE SEULE

Comme l'avaient vu Abderhalden et Hartmann, Canizanelli et Rapport, Allen, Simonnet, l'action de la diiodotyrosine est infiniment moins puissante que celle de la thyroxine, à dose égale et même à teneur égale en iode, contrairement aux conclusions que Demole a tirées de ses expériences. Pour obtenir une accélération de la métamorphose et un coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ à peu près égaux à ceux déterminés par la thyroxine à 1 pour 10 millions, j'ai dû donner à des têtards de même espèce et de même âge, des bains de diiodotyrosine au 1/50.000 et même au 1/10.000e et, encore, ces doses élevées ne déterminèrent-elles pas les effets des doses correspondantes de thyroxine qui, en bain continu, sont rapidement mortelles. Avec des doses plus faibles, 1 pour 10 millions, par exemple, on obtient un coefficient légèrement anormal, mais aucun effet sur la durée des processus de la métamorphose. En d'autres termes, le diiodotyrosine agit sur la croissance de certains segments du corps des têtards, mais respecte la chronologie des épisodes de la métamorphose.

Il faut donc, pour obtenir des effets analogues à ceux produits par la thyroxine, toutes choses égales, *une dose* 500 *ou* 1.000 *fois plus élevée de diiodotyrosine*. On voit que les chiffres de 100 et 300 fois donnés par Simonnet et Allen sont largement dépassés.

5. ACTION ANTAGONISTE VIS-A-VIS DE LA THYROXINE

Pour établir cette action j'ai employé la méthode des expériences sériées. Chaque série comprenait 4 lots de 5 à 10 animaux chacun. Les têtards composant le premier lot étaient plongés dans une dilution de thyroxine d'un titre donné. Ceux des autres lots étaient immergés dans un mélange composé de thyroxine et de diiodotyrosine, d'abord à litre égal, puis à des titres 10 et 100 fois supérieurs à celui de la thyroxine. Dans une série spéciale com-

Source : MNHN, Paris

Tableau N° 4

		Stade de reference en début de l'expérience	Technique	Témoins	Diiodotyrosine seule à : 10 millions	Diiodotyrosine seule à : 10 mille	Thyroxine à 1 000 000 e	Thyroxine 100 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 100 millions	Thyroxine 100 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 10 millions	Thyroxine 100 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 1 million	Thyroxine à 10 000 000 e	Thyroxine à 10 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 100 millions	Thyroxine à 10 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 10 millions	Thyroxine à 10 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 1 million	Thyroxine à 10 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 100 mille	Thyroxine à 10 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 50 mille	Thyroxine à 10 000 000 e plus Diiodotyrosine à : 10 mille
Rana Agilis	temps en jours	C/D (1)	Bain	8/15	25/31						6/8		6/9	6/8	6/8		
	Coefficient			0,89	1,13						1,39		1,24	1,35	1,33		
Rana temporaria	temps en jours	C	Bain	34/42	38/60	23	24/31	24/30	25/30	25/30	14/16		14/17	14/17	15/17	14/16	17
	Coefficient			0,92	1,04	2	1,17	1,06	1,21	1,15	1,83		1,75 (4)	1,71	1,72	1,84	2,22
	temps en jours	D	Bain	12	20						6/7	7/8	6/7	7	6		
	Coefficient			0,93	0,99						1,25	1,19	1,08	1,2	1,27		
	temps en jours	D	Bain	12							5	5	5				
	Coefficient			1							1,23	1,26	1,05				
Alytes obstetricans	temps en jours	C	Bain	Stade D (2)							30		35	31	28		
	Coefficient			"							1,84		1,17	1,5	1,33		
	temps en jours	C	Bain	Stade D							35		34	35	31		
	Coefficient			"							1,71		1,60	1,84	2,20		
	temps en jours	D	Bain	Stade E							23		23				
	Coefficient			"							1,72		1,50				
	temps en jours	E	Lupidium	20	41						10		11	11	11		
	Coefficient			0,85	0,86 (3)						1,27		0,86 (3)	0,86 (3)	1,2		

(1). Stades de Kollmann — (2) Stades de croissance des témoins à la fin de l'expérience — (3) Coefficient normal — (4) Seul cas où l'adjonction de Diiodotyrosine a déluhon et à teneur égale en Iode à la Thyroxine, n'a que faiblement abaissé le coefficient (Solution altérée)

Nota. Le coefficient du Rapport $\frac{\text{Somato}}{\text{entopectique}}$ est dit normal quand il est au dessus de l'unité et anormal quand il est au dessus

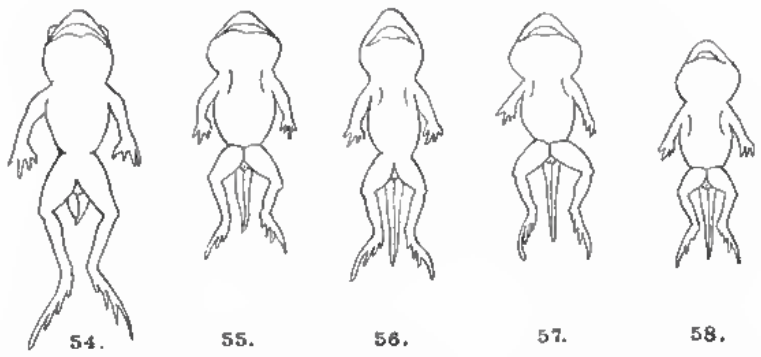
Source : MNHN, Paris

Tableau N° 5

	Témoins	Thyroxine au 100 000 000 ‡				Thyroxine au 10 000 000 ‡				Thyroxine au 1 000 000 ‡					Témoins	Thyroxine au 25 000 000 ‡			
		Seule	+ Diiodotyrosine au			Seule	+ Diiodotyrosine au			Seule	+ Diiodotyrosine au					Seule	+ Diiodotyrosine au		
			100 millions	10 millions	1 million		10 millions	1 million	100 000 ‡		10 millions	1 million	100 000 ‡	10 000 ‡			25 millions	10 millions	2 500 000 ‡
Stades de croissance au début de l'expérience (1)	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C/D	C/D	C/D	C/D	C/D
Nombre d'animaux	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Morts accidentelles	2	"	"	"	"	1	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	3	"
Morts avant métamorphose complète	"	"	"	"	"	9	4	4	2	10	10	10	10	10	"	"	"	"	
Métamorphoses complètes	8	10	10	10	10	1	6	6	8	"	"	"	"	"	10	10	10	7	10
Temps des métamorphoses (en jours) Première	26	12	12	14	16	9	9	10	10	"	"	"	"	"	17	7	7	8	7
Temps des métamorphoses (en jours) Dernière	48	18	17	17	19	"	10	10	11	"	"	"	"	"	29	8	8	8	8
Longueur du tronc avant l'expérience (2) — en m/m	10	9,15	9 15	9.05	9	9	9 10	9	9	8,8	9	9	9	8.9	9 50	10	10	10	10
— " — " après — " — "	11 25	9,25	9,15	9.05	9 35	7 85	9 05	8,3	8,75	"	"	"	"	"	9 70	10	9 80	9 92	9 85
— " — des membres postérieurs — "	12.50	6.30	7 90	7.65	7 90	4 65	5 95	4,8	5,25	"	"	"	"	"	10 10	6 70	7 80	7 50	6 95
Coefficient normal	0,90	"	" (3)	"	"	"	" (3)	"	"	"	"	"	"	"	0 95	"	" (3)	"	"
Coefficient anormal		1,47	1 16	1 30	1 19	1 68	1 50	1 72	1 66	"	"	"	"	"	"	1 49	1 25	1 32	1 41

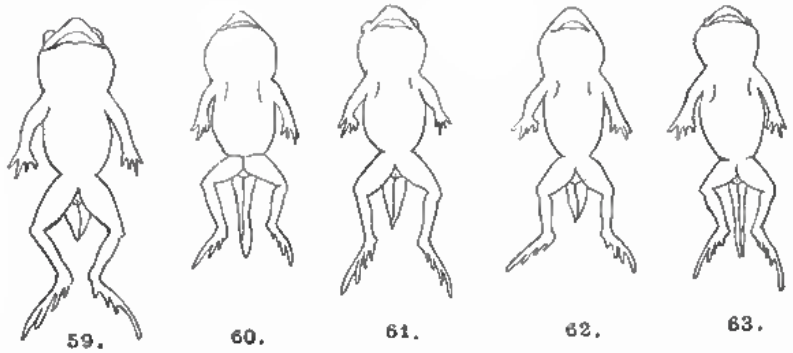
(1) — Stades de Kollmann.
(2) — Tous ces chiffres sont des moyennes
(3) — C'est toujours quand la dose de Diiodotyrosine est de titre équivalent en Iode que se produit l'effet antagoniste maximum.

Source : MNHN, Paris



Têtards pris aux stades C/D (*Rana Agilis*)

Fig. 54. Métamorphose normale.
— 55. Thyroxine seule au 1/10.000.000e.
— 56. — au 1/10.000.000e + Diiodotyrosine au 1/10.000.000e.
— 57. — — + — 1/1.000.000e.
— 58. — — + — 1/100.000e.



Têtards pris au stade C (*Rana temporaria*).

Fig. 59. Métamorphose normale.
— 60. Thyroxine au 1/100.000.000e seule.
— 61. — — + Diiodotyrosine au 1/100.000.000e.
— 62. — — + — 1/10.000.000e.
— 63. — — + — 1/1.000.000e.

prenant 7 lots il y avait, associée à la thyroxine, de la diiodotyrosine à des titres 10 fois inférieurs, puis 10, 100, 500, 1.000 fois supérieurs à celui de la thyroxine.

Les doses employées pour les injections furent les mêmes que celles utilisées pour les bains.

Les têtards de *Rana agilis* furent pris au stade C-D, ceux de *Rana temporaria* en grande majorité au stade C, puis au stade D. Quant aux têtards d'*Alytes* ils furent pris aux stades C, D et E et c'est aux animaux de ce dernier stade que les deux substances furent administrées en injection.

Quand on examine les résultats de ces séries d'expériences (voir tableaux 4, 5 et 7 figures 54 à 83), on constate, tout d'abord, que l'effet antagoniste

Source : MNHN, Paris

de la diiodotyrosine s'effectue au maximum, sauf une seule fois (tableau 4), quand les deux substances se trouvent *être de titre égal et de teneur égale en iode*. Si l'accélération de la métamorphose provoquée par la thyroxine n'est pas freinée, le coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ par contre est notablement diminué, comparativement à celui obtenu en mesurant les animaux ayant vécu dans les bains de thyroxine non additionnés de diiodotyrosine. Cette différence est fonction de la dimension des membres inférieurs qui sont *plus longs* alors que les dimensions du tronc restent les mêmes. J'ai même obtenu un retour au coefficient normal pour deux *Alytes* de la dernière série.

Quand on s'écarte de la dose optimum, le coefficient du rapport remonte, et avec une dose de diiodotyrosine 500 fois supérieure, on obtient un coefficient à peu près égal à celui déterminé par la thyroxine seule.

Donc, à part la discordance unique que j'ai signalée plus haut et qui tenait à une altération de la dissolution de diiodotyrosine, les résultats de toutes les autres séries concordent en ceci : *que si les doses de diiodotyrosine* 10 *et surtout* 100 *et* 1.000 *fois plus fortes que les doses de thyroxine* ne précipitent pas la vitesse des processus déterminés par cette dernière substance, elles ne les atténuent pas et arrivent même à aggraver les dysharmonies qu'elle provoque, *alors que les doses égales et de titre égal en iode à celles de la thyroxine*, agissent dans une certaine mesure, *non sur la durée du processus* mais sur *l'arrêt* de la croissance des membres inférieurs, un des effets capitaux de la thyroxine, et atténuent ainsi la dysharmonie, *action qui se traduit par la diminution sensible du coefficient du rapport* $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$.

J'ai cherché à établir le seuil de cet intéressant phénomène et, pour cela, j'ai soumis des têtards de *Rana temporaria*, pris au stade C, à une dose très forte de thyroxine (1 pour 10 millions) pour avoir de rapides résultats, additionnée de diiodotyrosine à des doses croissantes de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 millionième. Cette expérience m'a donné les résultats suivants :

	Durée des processus	*Coefficient*
Thyroxine seule : 1 pour 10 *millions*.....	6/8 jours	1,8
— + diiodotyrosine 1 *p.* 10 *millions*....	6/7 —	1,4
— + — 1 p. 9 — ...	6/8 —	1,6
— + — 1 p. 8 — ...	5/8 —	1,66
— + — 1 p. 7 — ...	7/8 —	1,9
— + — 1 p. 6 — ...	6.8 —	2
— + — 1 p. 5 — ...	6/8 —	2,3
— + — 1 p. 4 — ...	6/8 —	2
— + — 1 p. 3 — ...	7/8 —	1,9
— + — 1 p. 2 — ...	6/8 —	2,2
— + — 1 p. 1 — ...	6/7 —	2,05

Comme on le voit, l'action de la diiodotyrosine se manifeste au maximum *quand cette substance se trouve à dose égale et à teneur égale en iode à celle de*

Source : MNHN, Paris

la thyroxine ; les 2 doses voisines de 8 et 9 millionièmes ne déterminent pas un abaissement comparable du coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$.

On remarque également que, à partir de la dose de 1 pour 7 millions, le coefficient est supérieur à celui déterminé par la thyroxine seule.

Il n'y a donc, à proprement parler, pas de « seuil » pour ce curieux phénomène qui se manifeste dans des limites très étroites.

Les résultats que j'ai obtenus me permettent de me ranger à l'opinion de ceux qui, comme Uhlenhuth, Gaddum, Abelin, Abderhalden, Demole, Weil et Bernheim, van Zwehl accordent à la diiodotyrosine, d'abord un pouvoir antagoniste spécifique vis-à-vis de la thyroxine, et ensuite une action très supérieure à celle de l'iode inorganique, soit dans la métamorphose des Batraciens, soit dans le traitement des hyperthyréoses. L'iodure de potassium et le Lugol n'ont aucune influence sur la métamorphose des amphibiens (Uhlenhuth, Gaddum, Demole) ; quant à leur action sur les hyperthyréoses, elle a été prouvée (Dautrebande), mais les résultats obtenus peuvent être fonction de destructions opérées au sein de la glande ; de telles destructions ont été observées par Uhlenhuth sur les corps thyroïdes de Salamandres et par Weil et Bernheim sur ceux des cobayes.

L'efficacité de la diiodotyrosine n'est pas, comme le veulent Elmer et Delcourt-Bernard, uniquement liée à l'iode qu'elle contient, mais encore à la qualité de cet iode. Weil et Bernheim ont tout à fait raison en écrivant que « l'action de l'iode est d'autant plus sensible qu'il entre dans une molécule la plus voisine de l'hormone élaborée par la glande ».

Il me semble que cette question de l'efficacité de la diiodotyrosine a été mal posée et serait tout entière à reprendre.

Quel peut être le déterminisme de l'action de cette substance sur la métamorphose des Batraciens provoquée par la thyroxine et qui se manifeste d'une manière si spéciale ?

En examinant les formules de ces deux corps, on constate que la thyroxine se compose de diiodohydroquinone et de iodotyrosine avec élimination de deux molécules d'eau et que la teneur en iode de la thyroxine est de 65,36 % et celle de la diiodotyrosine de 54,14 % seulement.

L'influence du groupement amino-acide se trouve modifié du fait de l'augmentation du poids moléculaire en faveur de la thyroxine (diiodotyrosine : 468,97-thyroxine 776,82), et c'est là qu'il faut, je crois, chercher la raison de la grande différence d'efficacité qui se manifeste entre les deux corps dans la métamorphose des Batraciens, d'autant que les deux atomes d'iode qui se trouvent en plus dans la formule de la thyroxine, sont à l'origine de la différence entre les deux poids moléculaires.

Mais, dans mes expériences, l'iode de la diiodotyrosine se trouve être à égalité de pourcentage avec l'iode thyroxinien ; neutralise-t-il, dans une certaine mesure, l'action de ce dernier, tandis qu'au contraire son action

Source : MNHN, Paris

s'y ajoute-t-elle quand il se trouve dans la diiodotyrosine à un pourcentage supérieur ?

D'éminents chimistes que j'ai eu l'honneur de consulter à ce sujet n'ont pu m'en fournir une explication plausible.

Je ne puis donc que constater actuellement que, si la diiodotyrosine à dose et à teneur égales en iode à la thyroxine a un pouvoir métamorphotique au moins 100 fois plus faible que celui de cette dernière substance, elle s'oppose partiellement, *dans les mêmes conditions*, à ses effets, sans pouvoir donner de ce phénomène une explication valable.

III. LES HORMONES SEXUELLES

1. **Généralités.** — En 1924 Asimoff constatait que les testicules de coqs hyperthyroïdisés n'avaient aucune action sur la métamorphose de l'Axolotl et rapprochait ce fait de la plus grande sensibilité des femmes aux maladies du corps thyroïde.

On sait que ces maladies frappent les femmes dans la proportion de 88 % pour la maladie de Basedow, et de 94 % pour les autres hyperthyroïdies (chiffres donnés par Scheteingart.)

D'autre part, W. Elmer et ses collaborateurs citaient, en 1938, deux auteurs qui avaient obtenu des résultats favorables dans plusieurs cas de thyréotoxicose en employant la testostérone (A. Loeser, 1938) et l'œstrone (L. Simpson, 1937).

J'ai été ainsi amené à penser que la sensibilité différentielle des sexes aux hyperthyréoses pourrait être fonction d'un antagonisme hormonal et j'ai repris la question en répétant, tout d'abord, l'expérience de Asimoff, mais sur des Rats (mâles et femelles) qui avaient reçu, en 6 jours, 10 milligrammes de thyroxine en injections sous-cutanées. Après le traitement, je sacrifiai les animaux sur lesquels je prélevai les ovaires, les testicules, le foie et les reins, qui furent donnés comme nourriture à des têtards de *Rana temporaria*.

Il s'est trouvé que, si les reins et les thyroïdes des animaux des deux sexes avaient une action à peu près semblable sur les têtards, celle du foie et surtout des testicules du mâle fut très inférieure à celle du foie et des ovaires de la femelle.

2. **Technique spéciale.** — Ayant obtenu confirmation des expériences d'Asimoff, j'ai mis en train plusieurs séries d'expériences avec des têtards de *Rana temporaria*, pris en majorité au stade G de leur développement et subsidiairement aux stades D-E et E. Ces animaux furent soumis, concurremment avec le traitement thyroxinien, à des doses de 100, 10 et 1 millionième, *à un traitement par le propionate de testostérone et le benzoate d'œstradiol* (folliculine) et, en plus du lot contenant des animaux de contrôle, il y avait un lot d'animaux traités par la thyroxine seulement.

Source : MNHN, Paris

Tableau N° 6

Stades de croissance au début de l'expérience	Témoins		Thyroxine au 100.000.000e						Thyroxine au 10.000.000e								Thyroxine au 1.000.000e					
			Seule		+ Testostérone 1/10e c.c.		+ Folliculine 1/10e c.c.		Seule		+ Testostérone 2/10e c.c.		+ Folliculine 2/10e c.c.		+ Testostérone 1/10e c.c.		+ Folliculine 1/10e c.c.		Seule		+ Testostérone 1/10e c.c.		+ Folliculine 1/10e c.c.	
	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient
Stade C (1)	25 48	0.9	12 18	1.47	17 20	1.14	13 20	1.29	10	1.68	11 12	1.39	10	1.68	11 12	1.59	10	1.68	morts	"	10	1.60	morts	"
Stade C	"	"	"	"	"	"	"	"	8	1.6	"	"	"	"	8 11	1.26	8	1.6	"	"	"	"	"	"
Stade C	50 62	0.85	"	"	"	"	"	"	6	1.7	11	1.17	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
Stade D	28 40	0.88	"	"	"	"	"	"	5	1.5	10 11	1.24	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
Stade D/E	9 12	0.92	"	"	"	"	"	"	4 6	1.33	5 6	0.95	5	1.2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
Stade E	8 10	0.90	"	"	"	"	"	"	5	1.23	6	1.12	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

Nota: Les temps de métamorphoses sont calculés en jours. Le coefficient du rapport $\frac{\text{Somato}}{\text{céphalique}}$ est dit normal quand il est au-dessous de l'unité et anormal quand il est au-dessus.

(1) Stades de Kollmann.

Source : MNHN, Paris

Tableau N° 7 (comparatif)

	Témoins	Thyroxine au 100 000 000e (1) : Seule	+ Duodotyrosine à (1) : 10 millions	10 millions	1 million	+ Tortuéine (2)	+ Tolbutine (2)	Thyroxine au 10 000 000e : Seule	+ Duodotyrosine à : 10 millions	1 million	100 000	+ Tortuéine	+ Tolbutine	Thyroxine au 1 000 000e : Seule	+ Duodotyrosine à : 10 millions	1 million	100 000	10 000	+ Tortuéine	+ Tolbutine
Nombre d'animaux (2)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Morts accidentelles	2	,	,	,	,	1	5	,	,	,	,	2	,	,	,	,	,	,	3	2
Morts avant métamorphose	,	,	,	,	,	,	,	9	4	4	2	1	9	10	10	10	10	10	6	8
Métamorphoses complètes	8	10	10	10	10	9	5	1	6	6	8	7	1	,	,	,	,	,	1 (a)	,
Temps des métamorphoses (en jours) — Première	26	12	12	14	16	17	13	9	9	10	10	11	10	,	,	,	,	,	10	,
Dernière	48	16	17	17	19	20	20	,	10	,	11	12	,	,	,	,	,	,	,	,
Longueur du tarse avant l'espèrence (3) en 10^{-2} m	10	9 15	9 15	9 05	9 ,	9 ,	9	9	9 1	9	9	9 1	9	8 8	9	9	9	8 9	9	9
— , — , — après — , — (4) , —	11 25	9 25	9 15	9 05	9 35	7 85	8	7 85	9 05	8 3	8 75	8 3	7 6	,	,	,	,	,	8	,
— , — des membres postérieurs (3) — , —	12,50	6 30	7 90	7 05	7 9	6 85	6 5	4 65	5 95	4 8	5 25	5 2	4 5	,	,	,	,	,	5	,
Coefficient $\frac{\text{Somato}}{\text{calipodique}}$ — normal	0 9	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,	,
anormal		1 47	1 16	1 3	1 18	1 14	1 29	1 68	1 52	1 72	1 66	1 59	1 68	,	,	,	,	,	1 6	,

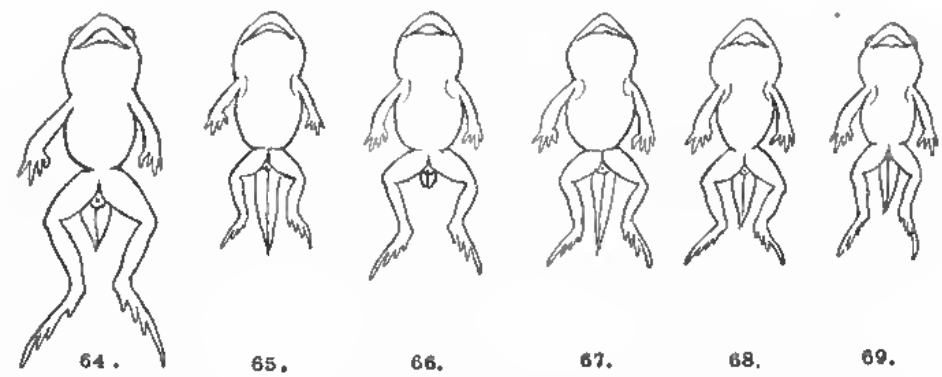
(1) La Thyroxine et la Duodotyrosine administrées en Bain continu — Les hormones mâle et femelle en injections de 1/10 de c. c.

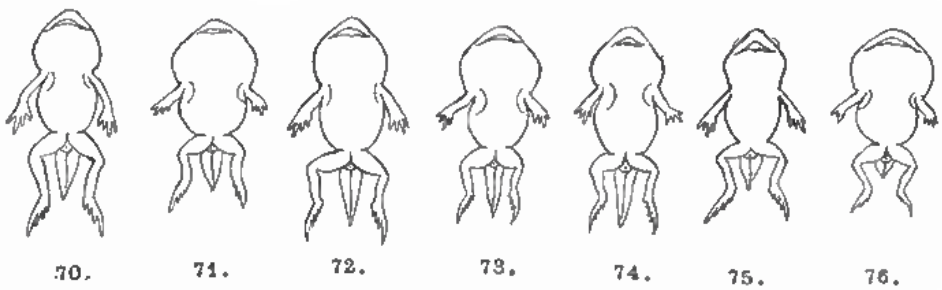
(2) Animaux pris au Stade C de Kollmann

(3) Tous ces chiffres sont des moyennes

(a) Seule métamorphose complète qui s'est produite dans cette série qui comprenait 70 animaux. Elle s'est produite chez un têtard ayant reçu de l'hormone mâle

Source : MNHN, Paris





Têtards pris au Stade C (*Rana temporaria*).

Fig. 64.	Métamorphose normale.			
— 65.	Thyroxine	seule au 1/100.000.000e.		
— 66.	—	au 1/100.000.000e	+ Diodotyrosine au	1/100.000.000e.
— 67.	—	—	+ —	1/10.000.000e.
— 68.	—	—	+ —	1/1.000.000e.
— 69.	—	—	+ Testostérone.	
— 70.	—	—	+ Folliculine.	
— 71.	—	seule au 1/10.000.000e.		
— 72.	—	au 1/10.000.000e	+ Diodotyrosine au	1/10.000.000e.
— 73.	—	—	+	1/1.000.000e.
— 74.	—	—	+ —	1/100.000.
— 75.	—	—	+ Testostérone.	
— 76.	—		+ Folliculine.	

Ces deux substances sont des hormones synthétiques, mâle et femelle, renfermées toutes deux dans un excipient huileux [1], ce qui m'a contraint à les employer en micro-injections en suivant la méthode de Gallien. Mais, au lieu d'injecter, comme cet auteur, $3,10^{es}$ « de cc. pour qu'il en reste deux, j'en ai injecté $1\ 10^{e}\ 1/2$ pour qu'il en reste à peine $1,10^{e}$, ce qui est très suffisant pour des animaux dont la taille moyenne était alors de 9 mm. pour le tronc et de 25 mm. pour la longueur totale.

La testostérone (Stérandryl) était titrée à 0,025 milligrammes par centimètre cube et le benzoate d'œstradiol (Gynœstryl) à 0,001 milligramme par centimètre cube ou 10.000 U. I. (ces deux titrages s'équivalent).

1. Je remercie vivement la Direction des Laboratoires Roussel dont la générosité m'a permis de tenter ces expériences.

Source : MNHN, Paris

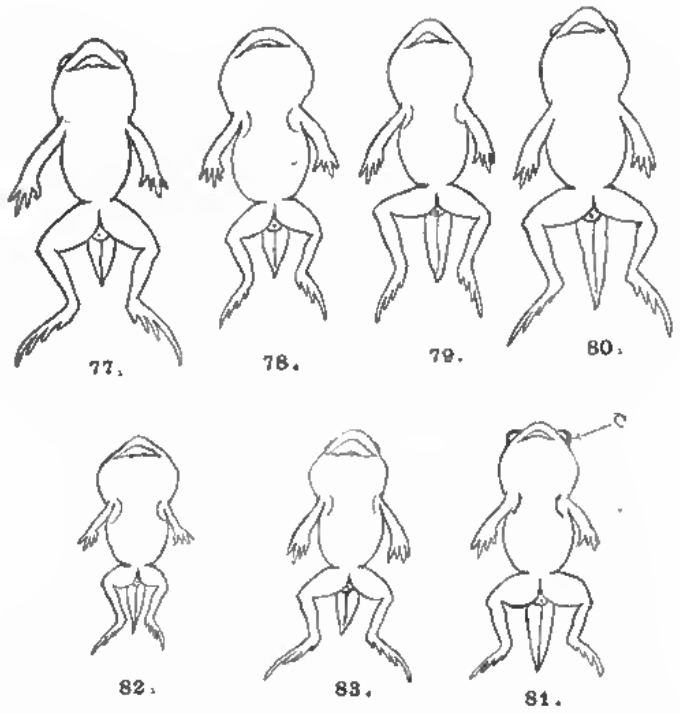


Fig. 77. Metamorphose normale.
— 78. Thyroxine seule au 1/10.000.000e.
— 79. — au 1/10.000.000e + Diodotyrosine au 1/10.000.000e.
— 80. — — + Testostérone.
— 81. — — + Folliculine (*C* cornée).
— 82. — — seule.
— 83. — — + Testostérone.

3. **Résultats** (voir tableaux n° 6 et 7, figures 64 à 83). — Les résultats ont été nets pour l'hormone mâle. Dans une première expérience (tableau n° 6) où la dose de thyroxine avait été de 1 pour 10 millions et donnée à des têtards d'âges différents (stades C-D-D/E, E) l'écart entre les temps de métamorphose des animaux seulement thyroxinés et les temps de ceux qui avaient reçu, de plus, une injection de Stérandryl, a été 5-6 jours et le coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ ramené de 1,70-1,50 à 1,17-1,24 pour les têtards pris aux stades C et D.

Pour ceux pris aux stades D/E et E, l'écart entre les temps de métamorphose ne fut plus que de 1 jour, mais le coefficient du rapport fut ramené de 1,33-1,23 à 0,95 et 1,12, le coefficient de 0,95 étant paranormal.

La contre-épreuve pour la dihydro-folliculine ne fut pas aussi concluante, la métamorphose ne fut retardée que de 1 jour, et le coefficient se maintenait à 1,2.

Dans 3 autres séries d'expériences (voir tableau n^{os} 6 et 7), les animaux

Source : MNHN, Paris

pris exclusivement au stade C de leur développement furent traités par des doses croissantes de thyroxine.

1re série = thyroxine 1 pour 100 millions.

2e série = thyroxine 1 pour 10 millions.

3e série = thyroxine 1 pour 1 million.

Dans les deux premières séries, les injections de Stérandryl freinèrent l'action de la thyroxine aussi nettement que dans la première expérience, mais en fonction de la dose de cette dernière substance.

Dans la première série, la métamorphose fut retardée de 5 jours et le coefficient du rapport ramené de 1,47 à 1,14.

Dans la seconde série, la métamorphose ne fut retardée que de 2 jours et le coefficient ramené de 1,68 à 1,39.

Dans la troisième série, tous les animaux moururent avant la métamorphose complète, sauf un individu dans le lot qui avait reçu du Stérandryl, qui se métamorphosa le 11e jour et dont le coefficient fut de 1,6 alors que le coefficient moyen des têtards du lot qui avait reçu du Gynœstryl était de 2,4.

L'action de la di-hydrofolliculine fut très faible dans la première série. La métamorphose ne fut retardée que de 2 jours et le coefficient du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ ramené seulement de 1,47 (pour la thyroxine) à 1,29 (diiodotyrosine 1,16, testostérone 1,14) dans le lot thyroxiné à 100 millionièmes. Elle ne fut retardée que de 1 jour dans le lot thyroxiné à 10 millionièmes et le coefficient fut égal à celui déterminé par la thyroxine seule. Dans le lot thyroxiné au 1 millionième, tous les animaux moururent le 8e jour avant la métamorphose complète avec un coefficient d'anormalité très élevé.

Conclusion. — L'hormone mâle, sous la forme de propionate de testostérone, agit donc comme un antagoniste de la thyroxine, mais en fonction de la dose de celle-ci. Elle agit surtout en s'opposant à l'arrêt de la croissance des animaux, un des deux effets capitaux de la thyroxine, mais ce freinage se manifeste seulement au niveau des membres.

Elle a tout de même plus d'action que la diiodotyrosine sur l'accélération de la métamorphose, qui est le second des effets de la thyroxine, mais cette action est néanmoins légère.

Par contre, l'hormone femelle paraît être à peu près sans action sur l'un comme sur l'autre de ces phénomènes.

Ces contre-épreuves avec la di-hydrofolliculine ont, à mon avis, tranché la question de savoir si c'était l'hormone ou l'excipient qui agissait en la circonstance, car Woitkewitsch, s'inspirant des expériences de Hykesova et Krizenecky, qui avaient montré, paraît-il, que des solutions de thyroxine mises au contact de corps gras d'origine animale ou végétale, perdaient la propriété de provoquer la métamorphose des têtards, avait implanté simultanément, dans la cavité abdominale de jeunes têtards, du tissu thyroïdien

Source : MNHN, Paris

et de la glande uropygiale de pigeon, et avait également constaté l'absence des phénomènes habituellement causés par le corps thyroïde.

Outre que l'on peut reprocher à l'auteur de ne pas avoir précisé l'âge de ses animaux et de ne pas avoir employé, concurremment avec le corps thyroïde, de la thyroxine, il est clair que, dans le cadre de mes expériences, la spécificité de la testostérone ne peut laisser aucun doute car, dans le cas contraire, la folliculine, également en solution huileuse, aurait dû produire les mêmes effets que la testostérone, or il n'en a rien été.

IV. LES AUTRES SUBSTANCES ANTAGONISTES DE LA THYROXINE

Je ne parlerai pas ici de l'antagonisme de l'iode inorganique et des corps gras dont j'ai déjà parlé au précédent chapitre et je passerai rapidement en revue les substances dont l'action antagoniste est insuffisamment prouvée ou étudiée pour passer, ensuite, à l'examen plus approfondi de l'action du foie, du cuivre et du zinc.

1. **Antagonistes divers.**

a. La thyréoglobuline. — Cette substance serait, d'après Oswald, la véritable hormone élaborée par le corps thyroïde et contiendrait plus de diiodotyrosine que de thyroxine, cette dernière substances'élaborant aux dépens de la première. Went et ses collaborateurs ont donné de la thyréoglobuline à des Rats et ils ont constaté que ce traitement rendait ces animaux plus résistants à l'action de la thyroxine. Ils en ont conclu que la thyréoglobuline se comportait, dans le sérum des Rats, comme un antigène, si bien que l'injection parentérale entraîne la production d'anticorps dirigés contre la thyréoglobuline elle-même et la thyroxine.

Sans vouloir en aucune façon infirmer cette manière de voir, je pense qu'il n'y a peut-être là qu'un phénomène d'antagonisme entre la diiodotyrosine et la thyroxine.

b. La dibromotyrosine. — Moruzzi avait signalé, en 1941, l'effet de l'administration de NaBr chez l'animal en voie de développement. Le résultat du traitement prolongé, d'autant plus net que l'animal était plus jeune, était le suivant : hypofonctionnement de la thyroïde ; diminution de la fécondité (parfois stérilité) ; métabolisme basal de 18 à 25 % inférieur à celui des animaux de contrôle ; altérations des échanges gazeux (nette diminution du CO^2, le Brome se substituant à l'Iode thyroïdien.

Cette substitution du Brome à l'Iode a été de nouveau mise en lumière par Milch et Gittis en 1942. Ces auteurs ont été amenés, par suite de la rareté de la diiodotyrosine, à employer, pour la thérapeutique des hyperthyréoses, un produit de remplacement qui n'était d'ailleurs pas une nouveauté, car Abelin l'avait utilisé et avait publié en 1931 les résultats qu'il avait tirés de son application.

Source : MNHN, Paris

C'est un corps voisin de la diiodotyrosine. Il en diffère en ce que les 2 atomes d'Iode qui figurent dans la formule chimique de la diiodotyrosine sont remplacés par 2 atomes de Brome (le reste de la formule restant identique) et qui a été nommé à cause de cela : *Dibromotyrosine*.

D'après ABELIN, cette substance a une action remarquable sur les Rats en état d'hyperthyoïdisation, *mais elle n'a aucune action sur la métamorphose des Axolotls et des têtards*. Elle n'agit que sur les mammifères et a d'autant plus d'effet qu'elle est associée avec la diiodotyrosine.

Pour ABELIN et PARHON, le rapport entre la dibromotyrosine et la thyroxine est le même qu'entre la thyroxine et la diiodotyrosine. D'après DELCOURT-BERNARD, la dibromotyrosine ne serait qu'un des composants de la thyroxine.

On se trouve ici en présence d'une spécificité zoologique très nette entre Vertébrés homéo-thermes et poïkilo-thermes), dans le genre de celle que K. PONSE a signalée en 1941 à propos de l'insensibilité du crapaud femelle castré aux hormones génitales des femelles de mammifères, et il est probable, comme l'écrit cet auteur : « Que si la plupart des vertébrés réagissent à des fragments d'hormones, d'autres ont une réaction plus sensible et exigent la présence de l'hormone totale ».

c. L'hormone cortico-surrénalienne. — ŒHME, qui a administré de la cortydine à des cobayes et à des souris traités auparavant par la thyroxine ou l'hormone thyréotrope, constate qu'elle diminue, chez les animaux, la déperdition du glycogène hépatique et prolonge la durée de la vie, mais ELMER et ses collaborateurs qui ont injecté à des cobayes de *l'acétate de désoxycorticostérone* en solution huileuse, n'ont constaté aucune inhibition de l'action de la thyréo-stimuline. *L'acétate seule*, disent-ils, détermine, au bout de 8 à 15 jours, une légère stimulation à l'action de la thyroïde, mais *aucune inhibition* de l'hyperthyréose.

On voit que l'action antagoniste de l'hormone cortico-surrénalienne, si elle existe vraiment, se réduit à peu de chose.

d. Les vitamines. — La question de l'antagonisme de certaines vitamines et de la thyroxine est très controversée, même pour une vitamine donnée.

Par exemple, PAGNIEZ écrivait en 1942 que « le traitement des hyperthyroïdies par la vitamine A est basé sur tout un ensemble de constatations expérimentales et cliniques qui établissent un antagonisme entre sécrétion thyroïdienne et vitamine A. Ce traitement, ajoute-il, est indiqué dans les cas légers et nécessite des doses fortes. »

Cependant, JACOBI et POMP (1940), en traitant 32 cas d'hyperthyroïdies par les vitamines A, B et C, n'ont constaté aucune action antagoniste de ces vitamines.

Plus récemment, GONTZEA et HUSSAR (1943) ont observé que, donnée *per os*, la vitamine A n'a *aucune action* ; en *injection* elle augmente le métabolisme basal de 1,3 %. *Per os* et associée à la thyroxine elle inhibe l'action de cette dernière substance sur le métabolisme basal et en *injection* elle *l'exalte*.

Source : MNHN, Paris

A peu près au même moment, SHEETS et STRUCK s'élevaient contre la « prétendue action antithyroïdienne de la vitamine A ».

D'après les opinions de la majorité des auteurs, la vitamine A n'aurait aucune action antagoniste vis-à-vis de l'hormone thyroïdienne ou n'en aurait qu'en fonction de la technique expérimentale.

Quant aux autres vitamines, MOURIQUAND et ses collaborateurs, après avoir, paraît-il, démontré l'antagonisme de la vitamine C et de la thyroxine essaient d'établir également celui de la Vitamine B^1. En fait, les indications thérapeutiques ne donnent pas l'impression que l'on soit en présence d'un antagonisme vrai, car la vitamine B^1 serait efficace contre le surmenage musculaire, l'anesthésie des hyperthyroïdiens et, d'autre part, ils l'associent à la thyroxine pour combattre les retards « psychomoteurs ».

e. Les antithyroïdines. — BELKIN, en 1934, fit une communication sur l'action de l'antithyroïdine de MERCK dans la métamorphose de l'Axolotl provoquée par des doses décroissantes de thyroïdine. Cet auteur constate qu'avec la dose la plus élevée de thyroïdine, la métamorphose fut retardée de 22 jours, avec une dose moins forte de 47 jours et qu'avec la plus faible dose, la métamorphose ne se déclancha pas (l'antithyroïdine ayant été donnée à une dose égale partout).

Malheureusement, cette communication isolée présente des imprécisions regrettables quant au dispositif expérimental, à l'âge et au poids des sujets, et l'auteur n'a pas essayé l'antithyroïdine sur des têtards de Batraciens anoures.

f. Les sérums. — COULAUD, en 1924, a donné la composition d'un sérum qui porte son nom et qui, je crois, fait toujours partie de l'arsenal thérapeutique des hyperthyréoses. On injecte dans la veine de l'oreille d'un Mouton un extrait du corps thyroïde d'un autre mouton, prélevé aseptiquement après la mort de l'animal. Injecté au lapin, ce sérum de Mouton, non chauffé, s'est montré très actif sur la thyroïde de cet animal. On peut ainsi facilement préparer, dit l'auteur, un sérum thyréotoxique, qui ne contient pas d'anticorps décelables par la réaction de déviation du complément.

On emploie aussi, dans la thérapeutique des hyperthyroïdies, le sérum d'animaux éthyroïdés. Cette méthode est très en faveur en Belgique (VAN DE VELDE, cité par PAGNIEZ) et est aussi employée en France où la spécialité porte le nom d'hématothyroïdine ; mais ce traitement n'agit pas seul, il faut le combiner avec tout un ensemble d'autres prescriptions.

g. La quinine. — J'ai relevé, dans la bibliographie, une expérience déjà ancienne de KROSCZYNSKI et MODRAKOWSKI (1924) faite avec la quinine. Ces auteurs ont constaté que des têtards, immergés 6 fois en 3 jours dans une solution de thyroxine au 75 millionième se métamorphosent plus vite que les animaux de contrôle et que les têtards soumis au même traitement, mais vivant dans une solution de bihydrochlorate de quinine au 1/25.000e. Le retard de la métamorphose des animaux de ces deux derniers lots, vis-à-vis de la métamorphose des têtards seulement thyroxinés, était égal.

Source : MNHN, Paris

Les auteurs, qui n'ont donné aucun renseignement sur l'état de leurs animaux, n'ont parlé que du retard de la métamorphose et non de l'état des têtards métamorphosés, ce qui est assez regrettable.

2. **L'action antagoniste du foie.**

Doetsch, en donnant à 130 têtards allemands « de marais » dont il ne précise pas l'espèce et à 5 têtards tropicaux (*Lymnodgnasles*) du foie, du rein et du muscle qui avaient été auprèalable injectés avec des solutions de thyroxine, a constaté que les animaux qui avaient consommé du foie injecté avec la thyroxine, se métamorphosaient en même temps que les témoins et bien après les animaux traités par la thyroxine seule, le rein et le muscle injectés n'apportant aucune modification à l'action de la thyroxine. Il conclut donc à l'action spécifique du foie vis-à-vis de la thyroxine, d'autant que la croissance des animaux, un moment arrêtée, reprenait dans une certaine mesure.

L'auteur n'a pas tenté d'expliquer le mécanisme de cette inhibition et je dois dire que, ayant essayé de refaire ses expériences, je n'ai pas obtenu de résultats comparables aux siens.

3. **L'antagonisme des sels de cuivre.** — S'appuyant sur Hesse et ses collaborateurs qui avaient montré que le cuivre, sous forme de composés chlorophylliques de glycocholate ou d'acétate inhibe, chez le chien, l'action de la thyroxine et des extraits du corps thyroïde, et sur la thèse de Yari qui avait montré que, sur les lapins thyréoprivés, l'acétate a un rôle antagoniste vis-à-vis de la thyroxine comparable à celle de la diiodotyrosine, et bien que Meyer eût dénié au cuivre, sous forme d'un composé protéique, toute action inhibitrice de la thyroxine chez l'homme, J. Sutter entreprit de rechercher si les sels de cuivre : aspartate au 50 millième ; acétate à 5 et sulfate à 1 millionième s'opposeraient à la métamorphose des têtards de *Rana temporaria* provoquée par la thyroxine à la dose de 10 millionièmes.

Il constata, après de nombreuse expériences ayant nécessité l'emploi de 1.200 têtards, que si la thyroxine arrêtait la croissance des têtards, les sels de cuivre l'arrêtaient moins, mais que, si les deux substances étaient données ensemble, leurs effets s'additionnaient et que cette action d'arrêt était surtout sensible au niveau des membres, mais que, d'autre part, la métamorphose se trouvait considérablement ralentie. Les sels de cuivre, dit l'auteur :

1° accélèrent la cachexie thyroxinique,

2° ralentissent considérablement la métamorphose.

Il se produit donc un curieux phénomène de dissociation.

Avec les antagonistes que j'ai expérimentés moi-même, le ralentissement de la métamorphose est faible et l'action porte surtout sur le freinage de la cachexie thyroxinique. Sutter, probablement faute de place, n'a pu donner le temps de métamorphose des animaux vivant dans les milieux normaux thyroxinés, thyroxinés et cuivrés, et il ne paraît pas avoir employé la thyroxine à des doses inférieures à 1 pour 10 millions, ce qui aurait pu conduire à d'intéressants résultats.

Source : MNHN, Paris

Etant donné cette action dissociée des sels de cuivre, je ne pense pas qu'il s'agisse là d'un antagonisme vrai et je ne pense pas non plus, comme le croit l'auteur, que l'examen histologique des animaux traités éclairerait le mécanisme du phénomène. Peut-être pourrait-on en tirer quelques explications sur les effets produits, mais la détermination du mécanisme resterait du domaine de la chimie biologique.

4. **L'action antagoniste du zinc.** — Connaissant, par les travaux de RAULIN sur l'*Aspergillus niger*, de JAVILLIER sur le blé et de J. LOEB sur les œufs de Fundulus, l'action catalytique exercée par le zinc sur le développement des êtres vivants et ayant montré que le calcium, voisin du zinc dans le tableau périodique de MENDELEEF exerçait une action modératrice dans la métamorphose expérimentale des Batraciens, j'ai pensé que le zinc pourrait avoir, dans les mêmes circonstances, une action analogue à celle du *calcium*.

J'ai opéré sur des têtards de *Rana temporaria* très vigoureux et n'ayant encore, au quinzième jour de l'éclosion, aucun vestige de membres postérieurs (stade A). Ils ont été répartis en 8 lots de 20 individus, y compris le lot contenant les animaux de contrôle. Chaque lot était immergé dans 500cc. d'eau ordinaire.

Le dispositif expérimental était le suivant :

Lot A. — Animaux de contrôle.
Lot B. — SO^4Zn : 1 pour 100.000e seul.
C. — Thyroxine : 1 pour 100 millions. Seule.
D. — Thyroxine : même dose × SO^4Zn = 1/100.000e.
E. — Thyroxine : 1 pour 50 millions. Seule.
Lot D' — Thyroxine : même dose SO^4Zn = 1/100.000e.
Lot E. — Thyroxine : 1 pour 25 millions. Seule.
Lot E' — Thyroxine : même dose SO^4Zn = 1/100.000e.

Des 7 lots restants, 1 d'entre eux avait un milieu additionné de sulfate de zinc à 1/100 millième (la dose de 1/10 millième s'étant montrée mortelle) et des 6 autres 3 avaient reçu, dans leur milieu, de la thyroxine seule à des doses croissantes (100-50-25 millionièmes) et les 3 derniers lots, de la thyroxine plus du sulfate de zinc à la dose uniforme de 1/100 millième.

Les résultats que j'ai obtenus ont entièrement confirmé mes prévisions (voir tableau n° 8, figures 84 à 93). Le temps moyen des métamorphoses a été plus long pour les animaux vivant dans les milieux additionnés de zinc, et en fonction de la concentration de thyroxine. De plus, le coefficient moyen du rapport $\frac{\text{somato}}{\text{catopodique}}$ des animaux vivant dans ces milieux fut inférieur à celui des animaux vivant dans les milieux qui en étaient privés.

Cet abaissement du coefficient s'est également manifesté chez les animaux vivant dans le milieu additionné de sulfate de zinc seul, les têtards de ce lot

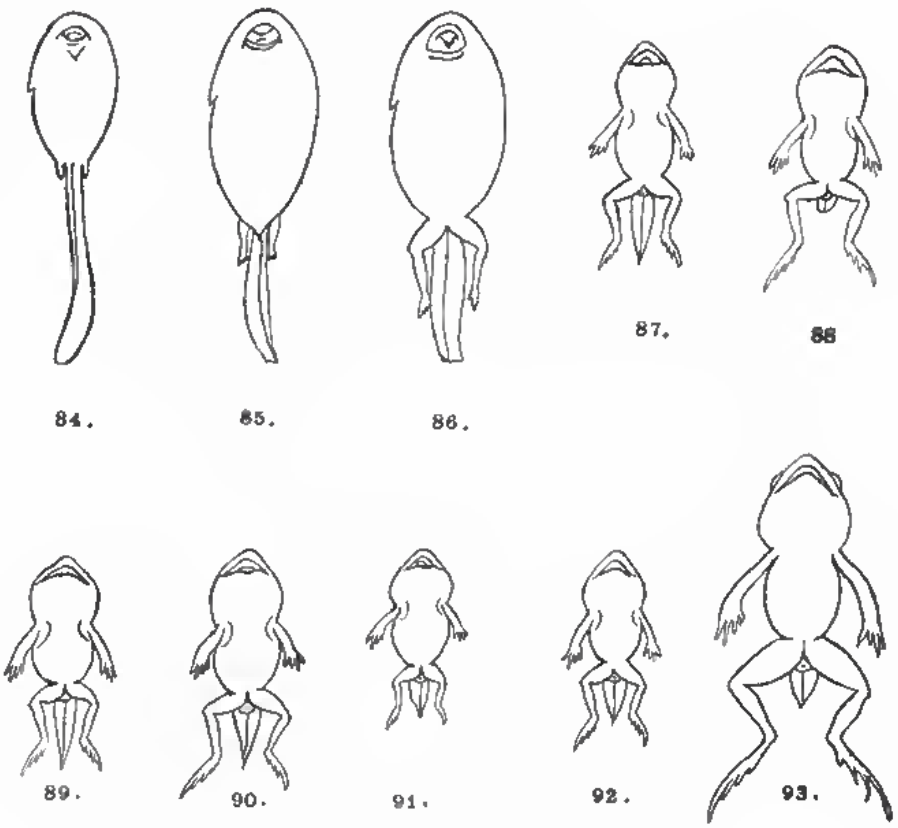
Source : MNHN, Paris

Tableau N° 8

	Témoins	SO^4Zn à 100.000ᵍ Seul	Thyroxine à 100.000.000ᵍ Seule	Thyroxine à 100.000.000ᵍ + SO^4Zn à 100.000ᵍ	Thyroxine à 50.000.000ᵍ Seule	Thyroxine à 50.000.000ᵍ + SO^4Zn à 100.000ᵍ	Thyroxine à 25.000.000ᵍ Seule	Thyroxine à 25.000.000ᵍ + SO^4Zn à 100.000ᵍ
Longueur du tronc en mm	10 (1)	8,6	8,7	9,25	8,5	8,7	7,5	7,45
" des membres inférieurs "	2,12	3,5	5,8	6,9	5,3	6,1	3,9	4,65
" " " antérieurs "	"	"	3,35	4	3,25	3,3	2,2	2,7
Largeur de la tête "	"	"	4	4,3	4,1	4	3,6	3,6
Rapport entre la longueur du tronc et celle des membres postérieurs.	10/2,12	8,6/3,5	8,7/5,8	9,25/6,9	8,5/5,3	8,7/6,1	7,5/3,9	7,45/4,65
Coefficient du Rapport $\frac{\text{Somato}}{\text{cotyloïdique}}$ =	4,7	2,46	1,5	1,34	1,6	1,43	1,92	1,6
Temps des métamorphoses (en jours) Première	(2) Stade C (27ᵉ jour)	(2) Stade D (27ᵉ jour)	22	20	19	22	16	16
Dernière			25	27	21	25	17	21

(1)_Tous les animaux furent pris au Stade B.
(2)_Stade auquel étaient parvenus ces animaux au terme des expériences (27ᵉ jour).

Source : MNHN, Paris



Têtards pris au Stade B (*Rana temporaria*).

Fig. 84. Stade B.
— 85. Témoins le 27e jour (Stade C).
— 86. Sulfate de Zinc seul au 1/100.000e (stade D).
— 87. Thyroxine seule au 1/100.000.000e.
— 88. — au 1/100.000.000 + SO^4Zn au 1/100.000e.
— 89. — seule au 1/50.000.000e.
— 90. — au 1/50.000.000e + SO^4Zn au 1/100.000e.
— 91. — seule au 1/25.000.000e.
— 92. — au 1/25.000.000e + SO^4Zn au 1/100.000e.
— 93. Métamorphose normale.

étant en avance d'un stade sur les animaux du lot de contrôle (dépourvu de zinc) quant à la longueur des membres inférieurs.

Il y a donc eu, d'une part, accélération de la croissance dans le milieu additionné de zinc, mais non thyroxiné et, d'autre part, un freinage de l'accélération de la métamorphose et de l'arrêt de la croissance dans les milieux additionnés du zinc et thyroxinés, ce qui dénote :

1° une action favorable sur la croissance des animaux, action se manifestant surtout au niveau des membres inférieurs.

2° une action antagoniste des effets de la thyroxine qui sont, comme on le sait : l'arrêt de la croissance et l'accélération de la métamorphose.

Source : MNHN, Paris

On se trouve, ici, en présence d'un antagonisme vrai et, bien que le freinage des effets de la thyroxine eût porté davantage sur la cachexie thyroxinique que sur l'accélération comme il s'est produit avec les sels de cuivre. D'ailleurs, la mortalité a été très faible et nullement comparable à celle que SUTTER dit avoir observée dans ses expériences au delà du 6e jour.

CONCLUSIONS

De toutes les substances antagonistes que je viens de passer en revue, je retiendrai surtout les corps chimiques définis. Il est certain, au moins, que les effets antagonistes du Foie méritent de retenir l'attention, mais l'interprétation des expériences faites avec des organes est malaisée en raison des multiples interférences qu'elles impliquent et je ne puis, pour cette raison, y insister. Il reste donc la Diiodotyrosine, la Dibromotyrosine, la Testostérone, la Quinine, le Cuivre et le Zinc.

Je ne puis considérer, comme je l'ai écrit plus haut, le cuivre comme un véritable antagoniste de la thyroxine. Les sels, même donnés à des doses très faibles, sont toxiques et, s'ils allongent le temps de métamorphose, aggravent la cachexie thyroxinique. Or, j'estime que l'action d'un antagoniste doit d'abord se porter sur l'arrêt de la croissance et, par conséquent, atténuer cette cachexie.

Quant à l'action de la Quinine, elle ne semble porter, elle aussi, que sur le temps de métamorphose, les auteurs ne parlant pas d'une action sur la croissance, je ne puis donc la ranger dans la catégorie des antagonistes vrais comme la Diiodotyrosine, la Testostérone et le Zinc.

L'action antagoniste de la Diiodotyrosine avait été prouvée avant mes expériences, mais les auteurs n'avaient pas mentionné la troublante propriété de cette substance de contrarier l'action de la thyroxine, quand elle se trouve dans le milieu, à titre et à teneur en iode égaux à celle-ci et, au contraire, d'additionner ses effets à ceux de la thyroxine quand elle se trouve dans le milieu à une concentration et à une teneur en iode plus élevées.

Néanmoins, il faut reconnaître que, dans la métamorphose expérimentale des Batraciens, son antagonisme joue dans des limites assez étroites et cesse de se manifester quand la dose de thyroxine dépasse un certain taux.

La dibromotyrosine qui avait donné entre les mains d'ABELIN quelques résultats intéressants a été employée de nouveau ces derniers temps en Europe Centrale dans la thérapeutique des hyperthyréoses, mais surtout comme produit de remplacement de la Diiodotyrosine, devenue rare. ABELIN l'avait utilisée en association avec cette dernière substance. Employée seule, son action est assez faible mais intéressante à constater quand on se souvient que, dans le corps humain, c'est le corps thyroïde qui contient le plus de brome.

L'hormone mâle, sous la forme synthétique du Propionate de Testostérone,

Source : MNHN, Paris

ne présente pas les mêmes inconvénients. Son emploi dans la métamorphose des Batraciens est difficile en raison de la petite taille des animaux, mais il n'en est pas de même avec les petits mammifères de laboratoire, et j'ai déjà obtenu, avec eux, quelques résultats probants, mais encore en nombre trop restreint pour pouvoir conclure. L'antagonisme de cette substance joue, en tout cas, dans des limites moins étroites que celles de la Diiodotyrosine.

L'antagonisme du zinc que je pressentais être de l'ordre et de la même nature que celui du calcium a complètement justifié mes prévisions.

Cet antagonisme est certainement dû à son action catalytique puissante sur le développement des organismes.

Source : MNHN, Paris

TROISIÈME PARTIE

HISTOLOGIE COMPARÉE DES PRINCIPAUX TISSUS DES ANIMAUX NORMAUX ET DES ANIMAUX MÉTAMORPHOSÉS ARTIFICIELLEMENT

I. GÉNÉRALITÉS.

Le nombre des auteurs qui ont étudié les têtards métamorphosés expérimentalement par la thyroxine, les extraits thyroïdiens ou la glande thyroïde elle-même, est assez restreint.

Parmi les principaux, il faut citer en premier lieu JENSEN (au point de vue du corps thyroïde des têtards et des Axolotls), puis CHAMPY, avec ses travaux sur les Anoures et les Urodèles. Ensuite DRAGOÏU et FAURÉ-FRÉMIET, dont les investigations portèrent sur le flétrissement de la queue chez les têtards, l'aspect des cellules hépatiques et intestinales après la métamorphose provoquée, puis ROMEÏS et W. SCHULZE qui, en même temps, publièrent deux importants mémoires : le premier sur les anomalies produites dans la croissance des membres antérieurs, dans la métamorphose expérimentale par l'alimentation thyroïdienne. Le second sur les tissus des têtards thyréoprivés et des têtards thyréoprivés auxquels il avait implanté un fragment de glande thyroïde. Ensuite CHAMPY et RADU (1931-32) précisèrent l'ordre d'entrée en action de certains tissus des têtards (sensibles locales) sous l'influence du régime thyroxinien. Puis B. ALESCHIN (1935) qui étudia spécialement l'histologie de la queue des têtards au moment de la résorption, ce qui l'amena à donner une ingénieuse interprétation de ce dernier phénomène ; ALPHONSE et BAUMANN (1935) qui signalèrent une anomalie de la réponse de la peau des têtards de *Bufo* vis-à-vis de fortes doses de thyroxine. Enfin, mes propres travaux (1942-1944) dans lesquels j'ai successivement étudié : l'action différentielle du régime thyroïdien et thyroxinien sur les fémurs des animaux métamorphosés artificiellement ; la persistance de l'éosinophilie dans la métamorphose expérimentale ; le comportement du tissu musculaire dans la métamorphose expérimentale et le déterminisme de l'exophtalmie dans cette métamorphose.

Source : MNHN, Paris

J'ai examiné histologiquement les tissus d'animaux normaux et d'animaux métamorphosés expérimentalement sur des coupes en série, dont voici la nomenclature :

Coupe frontale d'un têtard âgé de 2 jours.

— normal parvenu au stade C.

— pris au stade C et métamorphosé par la thyroxine à 1/25 millions.

— pris au stade C-D, métamorphosé par la thyroxine au 1/4 millions.

— pris au stade D, métamorphosé par la thyroxine au 1/25 millions.

— pris au stade C, métamorphosé par la thyroïde de Mouton en poudre.

Coupes sagitale et frontale de jeunes grenouilles à l'issue de la métamorphose normale.

J'ai pensé qu'il serait intéressant d'étudier comparativement les tissus d'un animal métamorphosé par un régime thyroïdien avec les tissus des animaux métamorphosés par la thyroxine.

Les coupes ont été colorées par l'Hémalun de Carazzi et l'Eosine, après fixation par le Bouin acétique.

Suivant l'exemple de SCHULZE, j'ai classé les tissus étudiés d'après leur origine. Il y aura donc trois chapitres, un pour chaque feuillet embryonnaire.

II. TISSUS DÉRIVÉS DE L'ECTODERME

1. Le cerveau [1]. — W. SCHULZE a particulièrement insisté sur l'hypertrophie du cerveau causée par l'implantation de fragments de corps thyroïde ou le régime thyroïdien. Selon cet auteur il se produirait, chez certains sujets, de véritables « hernies » du cerveau en dehors des cavités orbitaires, repoussant ainsi les globes oculaires devant elles, constituant ce que, dans son mémoire, il nomme un « encéphalocèle » et dont il a donné une reconstitution.

L'interprétation de l'auteur allemand appelle une critique sévère :

Il est certain que l'hypertrophie du cerveau existe. Dans le dessin de SCHULZE, on remarque que le cerveau remplit exactement la capsule osseuse qui l'entoure, mais qu'il ne la force pas. Cette figure, assez suggestive, d'ailleurs, ressemble assez à l'un de mes dessins (fig. 98), qui représente la coupe du cerveau d'un têtard pris au stade C et thyroxiné à 1/25 millionième. De plus, toujours comme dans le dessin de SCHULZE, l'œil et la capsule osseuse sont presque en contact, et ceci, parce que les yeux, coupés au niveau des cristallins, sont énormes.

On n'observe pas ce phénomène avec cette ampleur dans tous les cas ;

1. Voir figures nº 94 à 104.

Source : MNHN, Paris

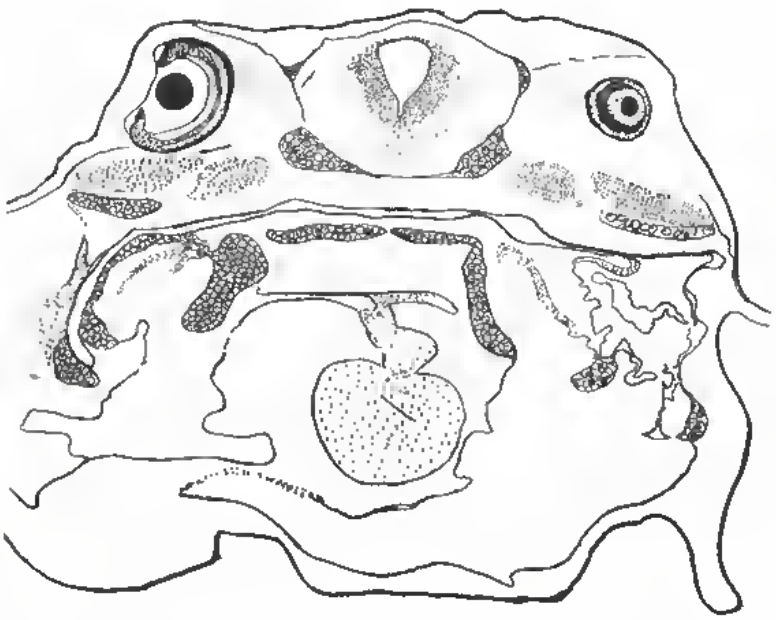
94.

Fig. 94. Encéphalocèle (Reconstitution), d'après W. Schulze.

95.

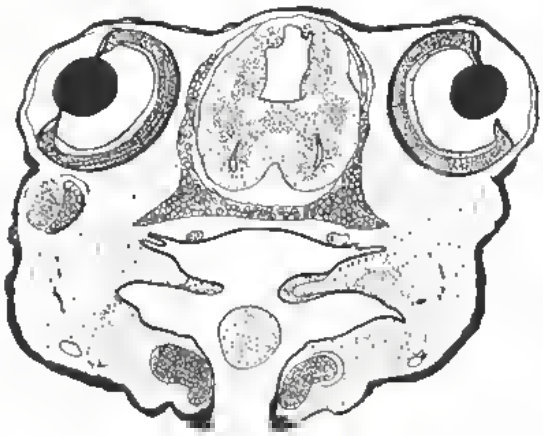
Fig. 95. Métamorphose naturelle d'un têtard de *Rana temporaria*.

Source : MNHN, Paris



96.

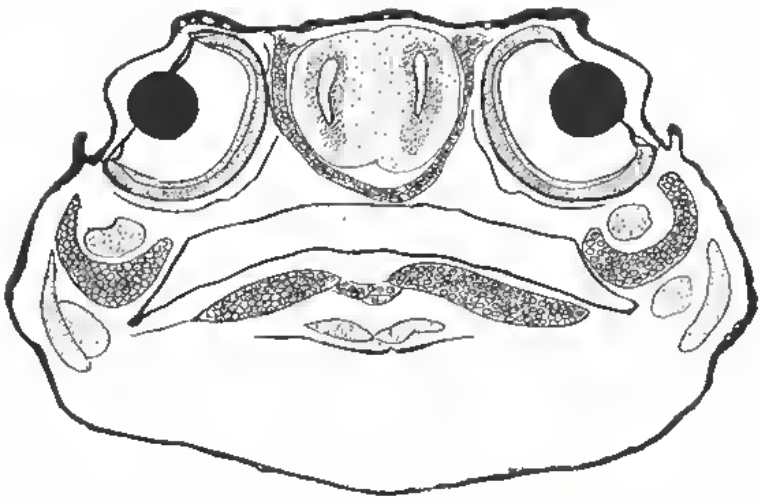
FIG. 96. Têtard normal de *Rana temporaria* fixé au Stade C.



97.

FIG. 97. Metamorphose accélérée d'un têtard de *Rana temporaria* pris au stade D par la thyroxine au 1/4.000.000e.

Source : MNHN, Paris



98.

FIG. 98. — Métamorphose accélérée d'un têtard de *Rana temporaria* pris au stade G par la thyroxine au 1/25.000.000e.

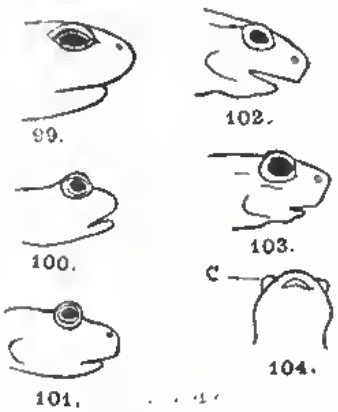


FIG. 99. *Alytes obstetricans*, métamorphose normale.
— 100 et 101 — — accélérée par l'ingestion de fragments de thyroïde Basedowienne.
— 102. *Rana temporaria*, métamorphose normale.
— 103. — — métamorphose accelerée par la thyroxine au 1/10.000.000e.
— 104. — — métamorphose accélérée par la thyroxine au 1/10.000.000e. C. hypertrophie de la cornée.

Source : MNHN, Paris

l'hypertrophie cérébrale n'est pas toujours visible à ce point, de même que l'exophtalmie, mais, cependant, par comparaison avec la coupe du cerveau d'un têtard parvenu au stade G et avec celle du cerveau d'une petite grenouille normale, on s'aperçoit tout de suite que, dans ces cas, le cerveau est au large dans la capsule osseuse et que les globes oculaires sont loin d'être au contact de celle-ci.

L'exophtalmie est donc causée, non par l'irruption de la matière cérébrale à travers les cavités orbitaires, mais par l'hypertrophie des globes oculaires eux-mêmes qui dérivent eux aussi, comme le cerveau, du feuillet ectodermique.

Le déterminisme de cette exophtalmie expérimentale est tout à fait différent de celui de l'exophtalmie qui se produit en pathologie humaine dans la maladie de Basedow dont elle est un des signes les plus frappants et qui est appelée, à cause de cela, « goitre exophtalmique », et dont l'origine est due à un hyperfonctionnement du corps thyroïde.

Cette exophtalmie, généralement bilatérale et qui s'accompagne souvent de certains troubles de la motilité oculaire (signes de Möbius, de Stellvag, de Graefe) serait déterminé par l'action d'un centre exophtalmiant sympathique mésencéphalique (Berger), sur le muscle lisse de Muller et l'aponévrose orbitaire de Tenon.

Elle a pu être reproduite expérimentalement par Besançon au moyen d'extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, puis par Sainton, Brouha et Simonnet, en associant le traitement thyroïdien à l'adrénaline, et Marine a pu, par l'injection d'extraits hypophysaires, la produire chez les lapins thyroïdectomisés et la faire ensuite disparaître par des injections de thyroxine.

Mais l'exophtalmie ne se manifeste pas que chez les Vertébrés homéothermes, on peut la provoquer également chez les vertébrés poïkilothermes, notamment chez les Poissons et les Batraciens.

Des cas d'exophtalmie bilatérale ont été signalés en 1939 par Groestein et Bellami chez des individus immatures de poissons d'ornement : *Platypoecilus maculatus* et *varialus*, à la suite d'ingestion de fragments de corps thyroïde de mammifères et, en 1941, G. Petit et D. Schachter ont pu provoquer l'exophtalmie bilatérale chez des Civelles (au stade VI-A-II-3) et chez des *Gambusia affinis* en employant de très fortes doses de thyroxine Roche (1/100.000e pour les Civelles et 1/500.000e pour les *Gambusia*). Les auteurs se demandèrent alors si cette exophtalmie était due, dans un cas comme dans l'autre, à l'action indirecte de l'antéhypophyse ou à l'action directe de l'hormone thyroïdienne sur le sympathique oculaire ou sur tout le sympathique [1].

Comme nous l'avons vu, l'exophtalmie bilatérale se produit aussi chez les têtards de Batraciens anoures d'espèces diverses telles que : *Rana temporaria*,

1. La première de ces trois hypothèses est à écarter, car on sait, depuis les travaux d'Allen, que l'hormone thyroïdienne agit sur des organismes privés d'hypophyse et de thyroïde.

Source : MNHN, Paris

Rana agilis, *Rana esculenta*, *Alytes obstetricans*, au cours de la métamorphose expérimentale provoquée par de fortes doses de thyroxine (10-5-4 millionièmes en bain continu), par l'ingestion d'extrait total de corps thyroïde en excès ou de fragments de thyroïdes humaines atteintes d'une forme grave de la maladie de Basedow, mais le déterminisme de ce dernier genre d'exophtalmie est très particulier.

Ainsi que je l'ai dit plus haut, l'exophtalmie est alors déterminée par l'hypertrophie des globes oculaires eux-mêmes et non pas par celle du cerveau poussant les globes oculaires au dehors par suite de son irruption dans les cavités orbitaires. Ils s'hypertrophient comme le cerveau, dans les mêmes conditions expérimentales, et acquièrent, chez des animaux *d'une taille réduite, les dimensions qu'ils auraient au terme de la métamorphose normale, mais avec une taille également normale. Alors ils s'étendent intérieurement et extérieurement de manière à faire au dehors une saillie anormale et, au dedans, à venir au contact de la capsule osseuse qui enloure le cerveau qui, lui-même hypertrophié, remplit exactement cette capsule qu'il ne peut forcer. Il n'y a donc pas d'encéphalocèle.*

En plus de l'exophtalmie, on remarque, chez les mêmes sujets, une hypertrophie spéciale de la cornée avec une différenciation précoce de celle-ci et dont Schreiber a donné une explication il y a une dizaine d'années. En ce qui concerne l'œil, cet auteur faisait remarquer que, normalement, la transformation du cristallin précède celle de la cornée en vue de la vision aérienne. Or, dans la métamorphose brutalement accélérée, les deux phénomènes se produisent en même temps, de sorte que le cristallin n'ayant pas le temps d'accomplir sa différenciation complète, se trouve avoir, à la fin de cette métamorphose, une structure encore larvaire, comparativement à celle de la cornée.

L'hypertrophie du cerveau s'accompagne donc, dans la métamorphose expérimentale, d'une hypertrophie des globes oculaires et de la cornée.

Il est possible qu'un traitement thyroxinien sévère puisse provoquer de l'exophtalmie chez des Anoures adultes, mais il est certain que le déterminisme en serait très différent.

2. **La peau.** — D'après Schulze, c'est la peau qui subit le plus l'influence des agents accélérateurs de la métamorphose. « L'épithélium d'un têtard thyréoprivé, dit-il, a un aspect larvaire, avec un chorion épais, tandis qu'après implantation, ou avec le régime thyroïdien, on trouve un épithélium multistratifié, un chorion mince et des glandes cutanées bien développées. »

C'est bien ce que j'ai observé moi-même en examinant les coupes de la peau, coupes passant toutes un peu en arrière des globes oculaires.

La peau du têtard âgé de deux jours présente un épithélium simple, composé de nombreuses cellules à gros noyaux, dans lesquels on voit un nucléole également volumineux. Le pigment, qui est très abondant, se trouve tout entier dans le protoplasma des cellules épithéliales. Le chorion est très épais et à fibres horizontales ; il n'y a aucune trace de glandes cutanées.

Source : MNHN, Paris

Si on examine la peau d'un têtard de même âge qui a été thyroxiné, on voit un épithélium uni stratifié, formé de cellules à gros noyaux, à protoplasma très chromophile. La limitante est mince et le pigment, peu abondant, se trouve presque entièrement massé à cet étage. Le chorion est mince *et il y a quelques glandes cutanées.*

La peau du têtard normal pris au 3e stade (C) montre un épithélium stratifié composé de cellules à gros noyaux ; le pigment se trouve, partie dans l'épithélium, partie dans la limitante d'un chorion épais à fibres horizontales.

L'épithélium est multistratifié chez le têtard de même âge thyroxiné (1/25 millionième) et il ne contient de pigment que dans la limitante. Les glandes cutanées sont plus nombreuses que dans la peau du têtard de deux jours, également thyroxiné. Le chorion est mince.

La peau du têtard pris au stade C-D (thyroxiné au 1/4 millionième) possède également un épithélium multi-stratifié qui contient très peu de pigment, dont il y a quelques amas vers la limitante et à la base du chorion qui est mince. Les glandes cutanées sont nombreuses et bien formées.

L'action de la thyroïde de Mouton détermine aussi la formation d'un épithélium multistratifié contenant très peu de pigment, également rare vers la limitante. Le chorion est plus épais que chez le normal, mais moins épais que chez le têtard. Les glandes cutanées sont nombreuses et très grandes.

Chez l'animal normal, l'épithélium multistratifié contient peu de pigment, la majeure partie ayant émigré vers la limitante. Le chorion est très mince et les glandes cutanées sont nombreuses et en activité.

Quel que soit l'âge du têtard, la thyroxine agit fortement sur l'épithélium de revêtement, mais, plus les animaux sont âgés au début de l'expérience, plus l'épiderme a de ressemblance, au terme de la métamorphose accélérée, avec l'épiderme des animaux normaux. La stratification devient plus compliquée, la pigmentation se porte de plus en plus vers la base de l'épithélium et vers le chorion qui devient de plus en plus mince. Les glandes cutanées deviennent plus nombreuses et présentent un aspect plus normal.

Je dois attirer l'attention sur l'aspect différent que présente l'épiderme de l'animal thyroïdisé, comparativement à celui de l'animal thyroxiné. Le chorion du premier reste anormalement développé et les glandes cutanées sont de grandeur également anormale, images que l'on retrouve dans les figures de SCHULZE (thyroïde implantée).

Ces dissemblances sont une des caractéristiques de l'action différentielle des deux régimes.

ALPHONSE et BAUMANN, en soumettant des têtards de *Bufo vulgaris*, pris au stade A, à des doses massives de thyroxine, ont constaté que l'épiderme de ces animaux restait indifférent, bien qu'ils eussent observé des signes certains de métamorphose. Ces auteurs ont cherché à expliquer cette rare anomalie, mais leur argumentation me paraît être peu solide.

J'y incriminerai plutôt les doses massives qu'ils ont employées.

Source : MNHN, Paris

III. TISSUS DÉRIVÉS DU MÉSODERME.

Parmi les tissus dérivés du mésoderme, seul le rein est sensible à l'action de la thyroxine. Il réagit même très vite à cette action. C'est, d'après CHAMPY et RADU, le second dans la réaction chronologique des « sensibles locales », le premier étant l'épithélium intestinal. D'après SCHULZE, le tissu germinatif ne réagit pas et c'est bien ce qui se passe en effet. Le tissu osseux ne réagit que peu. Cependant, nous verrons que la métamorphose expérimentale détermine, dans le squelette des membres, une croissance atypique. Le tissu musculaire s'hypertrophie et les noyaux de ses fibres présentent quelques aspects intéressants.

1. **Le rein.** — Au stade C du développement, le rein du têtard présente les caractères d'un rein primitif, d'un pronéphros. Il n'y a pas de glomérules, mais des amas de stroma vasculaire collés contre les tubes sécréteurs dont la lumière est très grande.

Le rein de l'animal adulte présente, au contraire, le type du mésonéphros, avec des glomérules entourés d'un endothélium très mince et appliqué contre le collet des tubes sécréteurs ; le tissu conjonctif vasculaire forme des travées très importantes.

Chez les petites grenouilles parvenues au terme de la métamorphose normale, les travées du tissu conjonctivo-vasculaire sont moins importantes et, surtout, les glomérules sont isolés à l'intérieur de l'endothélium nettement visible et composé de cellules allongées, aplaties et reliées par un mince filament protoplasmique.

On retrouve cette image du glomérule dans le rein très hypertrophié des animaux thyroïdisés, avec des tubes dont la lumière est plus grande que dans le rein des animaux métamorphosés normalement, et un stroma conjonctivo-vasculaire bien développé.

Même aspect du rein de l'animal thyroxiné à 1 pour 4 millions et en voie de métamorphose, qui est aussi très hypertrophié.

Cette hypertrophie du rein existe également chez le têtard pris au stade C et thyroxiné (1 pour 25 millions) et, d'autre part, ce rein présente des glomérules et un stroma peu importants ; la lumière des tubes est plus grande que dans le rein des animaux normaux et plus encore que dans le rein du têtard de deux jours thyroxiné ; en outre, dans ce dernier, les glomérules ne sont pas formés ; il n'y a que des amas de stroma ; c'est en somme le système du rein primitif et, cependant, l'aspect général n'est déjà plus le même.

On voit que, comme la peau, le rein est sensible, à tous les âges, à l'action de la thyroxine. Le fait prédominant est l'hypertrophie de l'organe légèrement plus accentuée avec le régime thyroïdien. Quant aux différences constatées, on peut dire que le rein des têtards très jeunes et thyroxinés présente un stade de transition entre le pronéphros des jeunes têtards normaux et le mésonéphros des animaux métamorphosés consistant dans la formation du glomé-

Source : MNHN, Paris

rule plus ou moins développé (aspect plus clair, peloton moins enchevêtré) et de la lumière plus ou moins grande des tubes sécréteurs.

J'insiste sur le fait que, dans le rein des animaux adultes, le glomérule s'applique exactement contre l'endothélium, alors que, dans les très jeunes grenouilles, il en est nettement détaché.

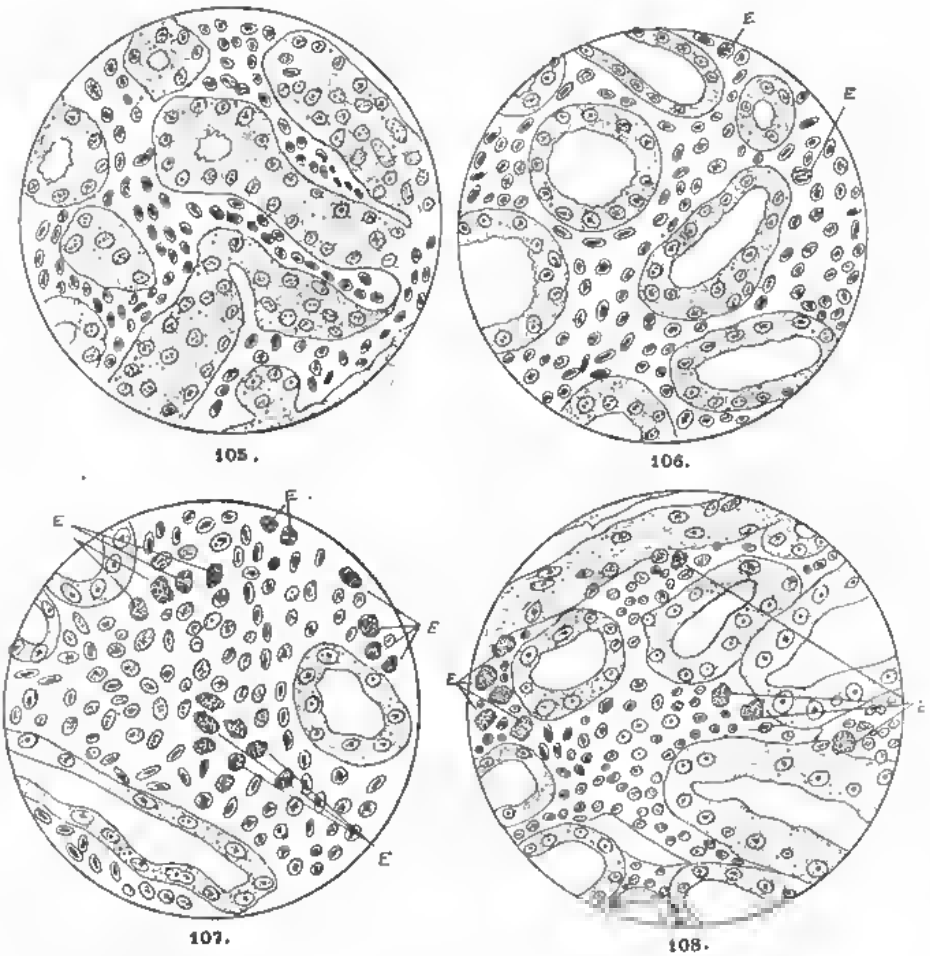


Fig. 105. Coupe frontale passant par les reins, métamorphose normale.
Fig. 106. Coupe frontale passant par les reins, métamorphose par la thyroxine au 1/25.000.000e. E : cellules éosinophiles.
Fig. 107. Coupe frontale passant par les reins, métamorphose par la thyroxine au 1/1.000.000e. E : cellules éosinophiles.
Fig. 108. Coupe frontale passant par les reins, métamorphose par la poudre de thyroïde. E. : cellules éosinophiles. Coloration : Hémalun de Carazzi-Eosine. — Objectif de Leitz 1/12. 1mm. oculaire 8.

Je dois également signaler dans le rein des animaux métamorphosés artificiellement, une éosinophilie persistante d'autant plus importante que l'action de l'agent accélérateur a été plus violente; or, comme nous allons

Source : MNHN, Paris

le voir, dans le rein des petites grenouilles normales, on n'observe rien de tel (voir figures 105 à 108).

Les cellules éosinophiles existent, à l'état normal, dans les reins des têtards à un stade de croissance assez précoce. J'en ai remarqué dans les reins d'animaux parvenus au stade C.

Ces cellules ont été signalées par ALESCHIN et cet auteur les a comparées aux cellules qui apparaissent dans le lophioderme de la nageoire caudale des têtards quand celle-ci se résorbe, au moment de la métamorphose.

Or, j'ai trouvé très peu de ces cellules dans les reins des petites grenouilles parvenues au stade ultime de la métamorphose naturelle. Par contre, j'en ai toujours trouvé dans les reins des animaux parvenus au terme de la métamorphose expérimentale et d'autant plus que l'agent accélérateur avait été délivré à de plus fortes doses. Par exemple, ces cellules sont plus nombreuses dans les reins des animaux ayant séjourné dans un bain de thyroxine au 1/25.000.000e. Il y en a davantage encore dans les reins des animaux ayant ingéré de la thyroïde de Mouton desséchée.

Ces cellules se situent le plus souvent (toujours quand il y en a peu) à la périphérie de l'organe, mais quand il y en a beaucoup elles s'insinuent dans le stroma conjonctivo-vasculaire, entre les tubes contournés.

Quand leur noyau est visible, elles ne se différencient des cellules conjonctives qui les entourent que par les granulations dont elles sont chargées, mais souvent le noyau ne se décèle pas ou se révèle petit et pycnotique.

Ce sont vraisemblablement des cellules en voie de dégénérescence. Pour ALESCHIN, les cellules éosinophiles qu'il a signalées dans le lophioderme de la queue des têtards, sont des cellules dont le protoplasma aurait subi des changements de structure par suite du virage vers l'acidité du pH du liquide tissulaire au moment de la prémétamorphose. Si cette hypothèse est exacte la rareté des cellules éosinophiles, après la métamorphose naturelle, pourrait être interprétée comme un nouveau changement du pH du liquide tissulaire qui serait revenu à l'alcalinité. Comment se fait-il alors que ces cellules soient de plus en plus nombreuses dans les reins des animaux métamorphosés expérimentalement en fonction de la puissance de l'agent accélérateur ?

Il est probable que l'éosinophilie augmente au moment de la prémétamorphose pour décliner ensuite, mais, dans la métamorphose naturelle, ces processus s'étendent sur un certain temps, alors que dans le métamorphose expérimentale, ils se produisent dans un laps de temps de beaucoup plus court. Suivant que le stade de croissance se trouve plus ou moins avancé au moment des expériences, l'écart du temps moyen de métamorphose entre les animaux de contrôle et les animaux ayant ingéré de la poudre de thyroïde par exemple est de 15 à 30 jours.

Dans ces conditions, les réactions des « sensibles locales » au lieu de s'échelonner, ainsi que j'ai déjà fait remarquer au chapitre V (1er partie), se produisent presque en même temps, ce qui amène des perturbations intracellaires dont les dysharmonies corporelles sont l'expression visible.

Source : MNHN, Paris

Pour le cas présent, on peut penser qu'il y a eu une brusque augmentation des cellules éosinophiles dans les reins des animaux par suite de la rapidité des processus de la métamorphose expérimentale et qu'elles n'ont pas eu le temps de disparaître ou que leur persistance a été favorisée par l'acidité du milieu.

On peut ajouter que ce phénomène se produit au maximum chez les animaux qui ont été thyroïdisés, c'est-à-dire chez ceux qui ont été traités avec *l'hormone thyroïdienne totale.*

2. **Le tissu germinatif**. — Allen et Swingle avaient déjà constaté que le tissu germinatif n'était pas influencé par le régime thyroïdien. W. Schulze a confirmé leurs constatations et a montré que, chez les animaux thyréoprivés, ni l'implantation de fragments de corps thyroïde, ni le régime thyroïdien ne déterminent la différenciation plus rapide des glandes génitales.

En effet, si l'on étudie la coupe des ovaires d'un animal parvenu au terme de la métamorphose normale, on trouve d'abord un rapport anatomique normal quant au volume, entre l'ovaire et le rein sous-jacent, puis, on constate que la glande ne contient plus d'ovules primordiaux, mais de très *jeunes ovocytes* qui en sont au début de la période dite « d'accroissement ».

Au contraire, les images fournies par l'ovaire d'un têtard pris au stade C et métamorphosé en 12 jours par l'action de la thyroxine au 1/25.000.000e, montrent d'abord une disproportion évidente entre les dimensions de l'ovaire, très petit, et du rein sus-jacent, hypertrophié ; puis on voit que l'ovaire contient surtout *des ovules primordiaux et quelques ovogonies.*

Ces nids d'ovogonies sont plus nombreux dans l'ovaire du têtard thyroxiné à la dose de 1/4.000.000e et plus encore dans l'ovaire du têtard pris au stade C et *thyroïdisé*, qui présente de nombreuses figures mitotiques. Néanmoins, aucun de ces ovaires ne montre d'ovocytes comme celui de la petite grenouille normale.

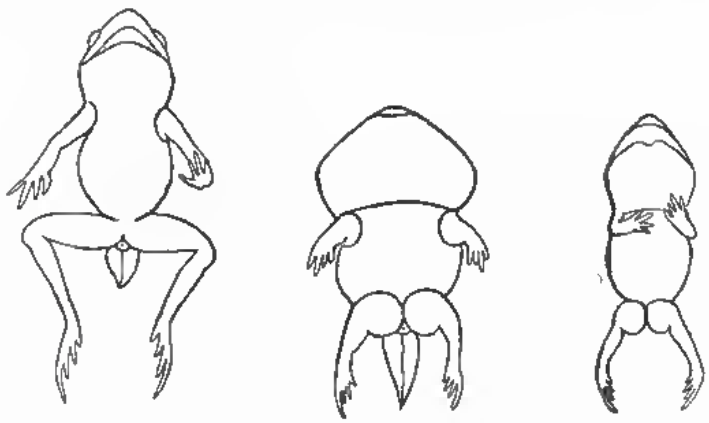
En somme, les ovaires des animaux métamorphosés expérimentalement ne sont pas plus évolués que ceux des têtards d'un âge correspondant et, je le répète, aucune des glandes de ces animaux n'offre des images comparables à celles que montrent les ovaires d'une jeune grenouille métamorphosée dans un milieu et un temps également normaux, tant au point de vue du volume des glandes qu'au point de vue du stade de différenciation des éléments sexuels.

3. **Le tissu osseux**. — D'après Schulze, le tissu osseux ne subit pas l'influence du régime thyroïdien et, cependant, Romëis a décrit des anomalies qui se produisent, dans ces conditions, au niveau des apophyses coracoïdes et des dysharmonies qui apparaissent entre l'humérus et les autres segments du membre antérieur ; l'humérus, au lieu de s'allonger, comme dans la croissance naturelle, s'épaissit, croît en largeur au lieu de croître en hau-

Source : MNHN, Paris

teux. De plus, ajoute Roméïs, quand la dose de thyroïde est plus forte, il se produit de l'œdème, ce qui donne à l'animal un aspect myxœdémateux, comme si la thyroïde de cet animal était en état d'hypofonctionnement.

Disons tout de suite que l'œdème dont parle Roméïs est formé par l'accumulation d'eau, conséquence de la déshydratation causée par le régime thyroïdien. Cette infiltration affecte jusqu'aux éléments cytoplasmiques. Il se produit aussi, dans certaines conditions expérimentales, un autre genre d'œdème, que Baumann et Pfister ont observé chez les truites et qui se distingue par son caractère nettement interstitiel. L'apparition de cet œdème d'un genre particulier coïncide avec des troubles vasculaires. J'ai pu l'observer moi-même sur des têtards de grenouille rousse.



109. 110. 111

Fig. 109. Métamorphose normale (*Rana temporaria*).
— 110. — par la thyroïde de mouton en poudre.
— 111. — — ingestion de thyroïde Basedowienne.

Les anomalies que Roméïs a constatées pour le membre antérieur se produisent également dans le membre postérieur.

Chez les animaux thyroïdisés, si la dose a été forte, le fémur s'épaissit et se raccourcit (voir figures nos 109 à 113), ce qui donne aux cuisses de l'animal métamorphosé un aspect en boule caractéristique.

L'animal préfiguré (110) avait été pris au stade C. Il avait ingéré de la thyroïde de Mouton desséchée. On sait que, d'après Tatum, la thyroïde de Mouton est très riche en iode. Elle en contient plus que celles du Porc, du Cheval, du Bœuf, du Chien. Son action sur les têtards fut remarquable : métamorphose en 8 jours, très gros œdème et raccourcissement très considérable du fémur.

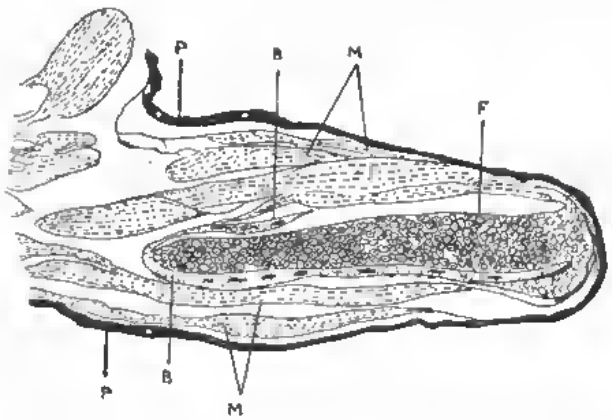
L'aspect des cuisses s'explique très naturellement par la position que sont obligées de prendre les masses musculaires, par suite de la diminution « en longueur » de la surface d'insertion.

On voit d'ailleurs sur les coupes sagittales des cuisses d'un sujet normal

Source : MNHN, Paris

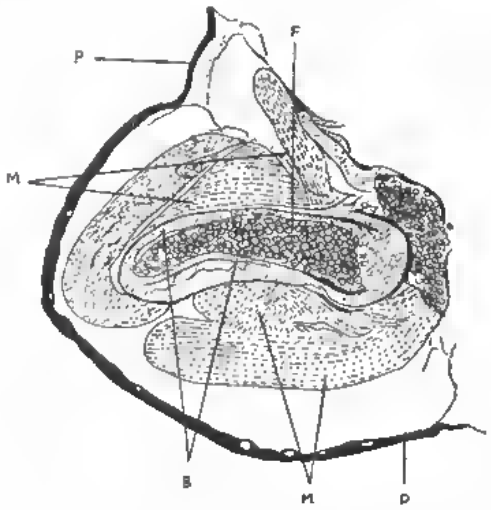
et de l'animal thyroïdisé une différence frappante. Le fémur du premier est allongé et les muscles le sont également. Le fémur du second est raccourci et élargi, les masses musculaires font « le pont » n'ayant, pour s'insérer, qu'un espace réduit.

Il existe, entre ces deux fémurs, d'autres différences, notamment dans les



112.

Fig. 112. Coupe sagittale de la cuisse de l'animal métamorphosé naturellement. P : Peau ; M : muscle ; F, Fémur ; B : bandelette en voie d'ossification.



113.

Fig. 113. Coupe sagittale de la cuisse de l'animal métamorphosé par la poudre de thyroïde (même légende que pour la figure 112).

processus d'ossification qui sont plus avancés chez l'animal normal que chez l'animal thyroïdisé. Celui-ci, comme je l'ai signalé plus haut, avait été pris au stade C. S'il avait été pris à un stade précoce, il n'y aurait pas trace de ces processus, car ils sont fonction du stade de croissance des animaux au

Source : MNHN, Paris

moment de l'expérience. Dans ce cas, dit CHAMPY il y a calcification et non ossification.

Ce raccourcissement du fémur (et souvent aussi l'œdème) se produit à son maximum chez les animaux ayant ingéré de la thyroïde desséchée comme celui qui m'a servi d'exemple, ou de la thyroïde fraîche. Les animaux soumis au régime thyroxinien, soit en bain, soit en injection, ne présentaient pas cette dysharmonie à un semblable degré, même avec de fortes doses.

Je n'ai pu voir se reproduire ce phénomène que chez des animaux ayant ingéré des fragments de corps thyroïdes qui étaient l'origine d'une maladie de Basedow d'un type grave. Sur 9 séries de chacune 10 animaux, l'aspect « en boule » des cuisses s'est produit 3 fois, chez tous les animaux de la série.

Cependant, le régime thyroxinien produit, lui aussi, quelques modifications.

Chez la petite grenouille métamorphosée normalement, la coupe longitudinale de la cuisse montre un fémur allongé, dont la tête est formée par du cartilage chondroplasique qui, plus bas, fait place à du cartilage sérié et, vers le milieu de sa diaphyse, à du cartilage hypertrophié ; cependant, à la périphérie, on voit une mince capsule d'ossification bordée par le périoste et dans laquelle on aperçoit des cellules osseuses ; on peut même distinguer une large lacune contenant de nombreux noyaux formant, sur un point, un amas confus. Il y a donc ici un processus très net d'ossification.

Chez l'animal thyroïdisé, le cartilage chondroplasique de la tête du fémur paraît plus primitif ainsi que le cartilage sérié, en pleine activité, les grandes cellules cartilagineuses de la diaphyse du fémur sont encore très encapsulées ; mais, entre cette zone et le périoste, il y a néanmoins une bande en voie d'ossification, mais moins importante que celle qu'on voit chez l'animal normal.

La coupe de la cuisse d'un têtard pris au stade D et thyroxiné à la dose de 1/25.000.000e, montre des cellules cartilagineuses hypertrophiées, entourées d'une *très mince* capsule d'ossification, alors que, chez les têtards pris au stade C métamorphosés par l'action d'une dose de thyroxine équivalente, cette bandelette n'existe pas.

Pour les membres antérieurs, le tableau histologique est à peu près le même. L'animal normal présente toujours une zone d'ossification qui existe également, mais moins différenciée chez les animaux métamorphosés expérimentalement, bien que, chez ces animaux, le cartilage au niveau de l'articulation scapulo-humérale soit moins primaire.

On ne peut donc pas dire, comme SCHULZE, que le tissu osseux ne subit pas l'influence de la thyroxine et surtout de l'extrait total du corps thyroïde, car, outre les modifications si importantes qui se produisent dans certains cas, au niveau des membres, on ne devrait voir chez les animaux, si le traitement était inopérant, aucun processus d'ossification et le tissu osseux

Source : MNHN, Paris

devrait présenter un aspect franchement larvaire ; or, il n'en est pas tout à fait ainsi.

4. **Le tissu musculaire**. — D'après SCHULZE, le tissu musculaire ne réagit pas plus que le tissu osseux à l'action de l'hormone thyroïdienne. Il est évident que le tissu musculaire ne réagit pas avec la netteté du tissu rénal, mais il ne reste cependant pas indifférent.

Ce tissu est bien développé et souvent hypertrophié, surtout quand l'agent accélérateur a été administré à une forte dose, mais l'aspect de la fibre musculaire ne peut se rapprocher de l'aspect présenté par la fibre musculaire d'un animal métamorphosé naturellement qu'autant que l'animal était plus près de cette métamorphose au moment de l'expérience, ainsi que je vais le montrer (voir figures n^os^ 114 à 122).

Les images présentées par la coupe longitudinale du muscle strié d'une petite grenouille métamorphosée naturellement, montrent des fibres d'un aspect classique : *noyaux fusiformes, relativement clairs*, ne comportant qu'un petit nucléole. Ils sont souvent en position excentrique, mais non toujours, car on sait que cette position des noyaux n'est pas de règle dans le tissu musculaire des Batraciens.

L'aspect des fibres musculaires striées d'un têtard âgé de deux jours est très différent : les noyaux ne sont pas fusiformes mais presque ronds, ils ne sont pas clairs, mais, au contraire, chargés de volumineux grains de chromatine et possèdent un *très gros* nucléole.

On retrouve cet aspect, mais déjà atténué, en examinant les fibres musculaires de têtards parvenus aux stades B et C de leur développement. Les noyaux sont toujours presque ronds, mais si le nucléole reste gros, les grains de chromatine ont diminué de volume.

Si le têtard est parvenu au stade D de son développement, on voit les noyaux s'allonger un peu et s'éclaircir.

Au stade E et surtout aux stades F et G précédant la métamorphose, les noyaux s'allongent encore davantage, devenant de plus en plus clairs et commençant à se situer en position excentrique, se rapprochant ainsi de l'aspect des noyaux de la fibre musculaire du têtard parvenu au terme de son développement et de la métamorphose.

Examinant maintenant l'aspect des fibres musculaires striées des têtards dont la métamorphose a été artificiellement accélérée, nous constatons que :

1° Les fibres musculaires striées d'un têtard âgé de deux jours et métamorphosé en dix-neuf jours par l'action d'un bain continu de thyroxine au 1/50.000.000^e^ (dose moyenne , ne diffèrent de celles du témoin, âgé également de deux jours, que par un léger allongement des noyaux et une légère diminution du volume des nucléoles, les grains de chromatine restant gros.

2° Les fibres musculaires striées d'un têtard pris au stade C et métamorphosé en onze jours par l'action d'un bain continu de thyroxine au 1/4.000.000^e^ (dose forte), ne diffèrent pas essentiellement de celles des témoins, mais

Source : MNHN, Paris

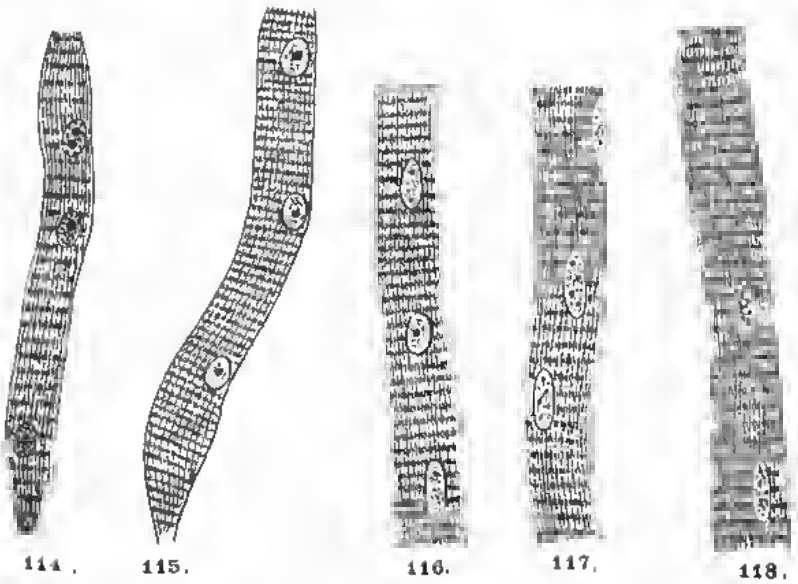


FIG. 114. Fibre musculaire d'un têtard âgé de deux jours. — FIG. 115. *Id.*, parvenu au stade C ; — FIG. 116. *Id.*, parvenu au stade D ; — FIG. 117. *Id.*, parvenu au stade F — FIG. 118. *Id.*, parvenu au stade G.
(Coloration au Glychémalun-Eosine, après fixation par le Bain acétique. — Objectif à immersion Leitz 1/15 × ocul. 8.)

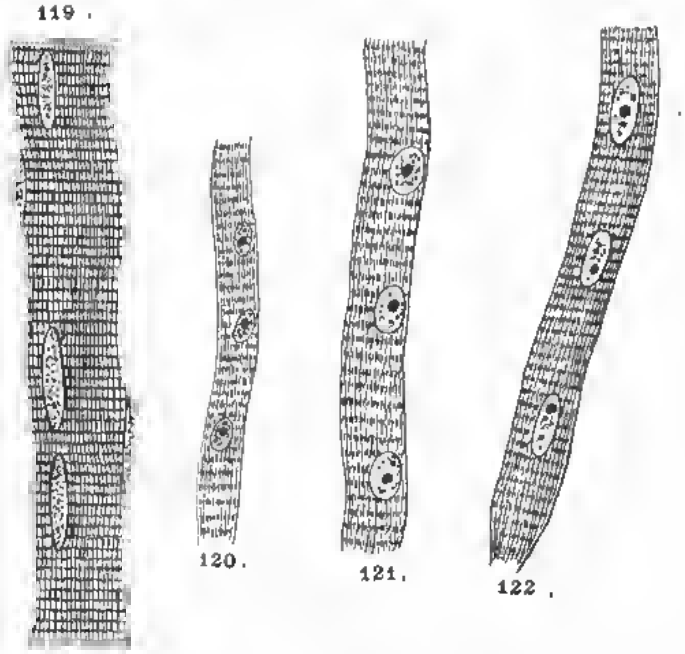


FIG. 119. Fibre musculaire d'un têtard métamorphosé naturellement. — FIG. 120. *Id.* âgé de deux jours métamorphosé en dix-neuf jours par un bain de thyroxine au 1/50.000.000e. — FIG. 120. Fibre musculaire d'un têtard pris au stade C et métamorphosé par la thyroxine au 1/4.000.000e ; — FIG. 122. Fibre musculaire d'un têtard parvenu au stade C et métamorphosé par l'ingestion d'extrait de thyroïde de Mouton.
Coloration au Glychemalun-Eosine, après fixation par le Bain acétique. — Objectif à immersion Leitz 1/15 × ocul. 8.)

Source : MNHN, Paris

celles d'un têtard de même âge métamorphosé en huit jours par l'action de la thyroïde de mouton en poudre, montrent des noyaux plus allongés, dont le protoplasma est très éclairci, mais dont les nucléoles sont encore assez volumineux. Dans ce cas, il faut encore noter l'hypertrophie du système musculaire.

En somme, la réaction musculaire (qui ne figure pas parmi les « sensibles locales » de CHAMPY et RADU) est une hypertrophie plus ou moins grande en fonction de la dose de l'agent accélérateur et de l'âge des sujets. Les différences que l'on trouve entre l'aspect des fibres musculaires des animaux métamorphosés expérimentalement et l'aspect de celles des témoins, sont fonction de l'âge des sujets et de la rapidité de leur métamorphose, cette dernière étant elle-même fonction de la dose de l'agent accélérateur.

Cependant, si la métamorphose a été provoquée, non par un bain continu de thyroxine, mais par l'ingestion d'un extrait total de glande thyroïde, l'aspect des fibres musculaires indique une réaction évolutive très nette. On ne trouve de réactions semblables dans le tissu musculaire des têtards que si la dose administrée a été assez faible (1 pour 100 millions, par exemple) pour que le temps de métamorphose permette un développement plus normal des éléments histologiques.

Remarquons encore que, chez les animaux soumis au régime thyroxinien ou thyroïdien, le système musculaire est bien développé, mais ce développement n'est pas harmonieux. Par suite de l'accélération brusque des processus de la différenciation, il y a des anomalies dans le rapport nucléo-plasmique qui sont plus ou moins importantes suivant l'âge des animaux.

Il est évident que, parmi les tissus dérivés du mésoderme, c'est le rein qui réagit le plus à l'action de la thyroxine et de l'extrait total du corps thyroïde. Le tissu germinatif continue sa différenciation normale, le tissu osseux et le tissu musculaire paraissent également réagir, mais il s'agit surtout pour ce dernier, d'anomalies de croissance en corrélation avec l'âge des têtards au début de l'expérience.

IV. TISSUS DÉRIVÉS DE L'ENDODERME

1. **Le tissu thyroïdien.** — L'opinion de COURRIER, à laquelle se sont ralliés ARON et FLORENTIN, est que les caractères histologiques de la glande thyroïde au repos sont : *grandes vésicules, épithélium très aplati, colloïde chromophile*; alors que, dans la glande en activité, *les vésicules seraient peu volumineuses, l'épithélium cylindrique et élevé, la colloïde chromophobe.* Il y aurait, dans la glande en activité, des îlots pleins, c'est-à-dire des amas de cellules à gros noyaux, pauvres en protoplasma ; ces amas, suivant GARNIER, seraient des vésicules vidées de leur colloïde, et prêtes à en sécréter de nouveau. Ces deux auteurs ont lancé la notion des « îlots pleins », phase de sécrétion, et des « vésicules pleines », phase de rétention. Dans la phase de rétention, les

Source : MNHN, Paris

cellules sont aplaties, refoulées par la colloïde, et dans la phase de rétention, les cellules redeviennent hautes. L'hypertrophie serait donc un indice de l'activité de la glande.

La thyroïde du têtard de 30 jours (stade C) présente des vésicules nombreuses et de petite taille, à cellules hautes, dont les noyaux sont chargés de chromatine. Les amas cellulaires sont nombreux, la colloïde est chromophile.

L'animal de même âge, métamorphosé par la thyroxine (1/25.000.000e), montre une thyroïde à vésicules peu nombreuses et également de petite taille, à cellules uniformément basses dont les noyaux sont chargés de chromatine. Il existe quelques amas cellulaires. On distingue des gouttes de colloïde chromophobe surchargeant, sur les bords des vésicules, la colloïde chromophile.

Si l'animal métamorphosé a été pris à un stade plus avancé, les images sont à peu près les mêmes. Les vésicules ne sont pas nombreuses et de taille moyenne, remplie de colloïde chromophile surchargée de colloïde chromophobe. Dans toutes les vésicules, les cellules sont basses, avec un protoplasma en cordon, autour des noyaux volumineux, peu serrés et peu chargés de chromatine.

La thyroïde de l'animal pris au stade C, mais thyroïdisé, montre des vésicules nombreuses, dont plusieurs très dilatées, à cellules très aplaties, alors que, dans les petites vésicules, les cellules sont hautes. Dans une de ces dernières, la colloïde est chromophobe ; dans toutes les autres vésicules, grandes ou petites, la colloïde est chromophile. Les amas sont rares et les noyaux sont, en général, peu chargés en chromatine. Les vésicules de cette thyroïde sont moins serrées que celles de l'animal normal.

Chez ce dernier, on trouve des vésicules nombreuses, dont plusieurs sont de grandes dimensions. Dans ces dernières, les cellules sont aplaties en cordon autour des noyaux qui sont peu chargés en chromatine. Dans les petites vésicules, au contraire, les cellules sont hautes et bordent la colloïde. On voit quelques amas cellulaires.

La thyroïde du têtard normal, encore éloigné de la métamorphose, est petite, tandis que la thyroïde de l'animal métamorphosé normalement, de même que celle de l'animal thyroïdisé, ne montrent des cellules hautes que dans les petites vésicules, dans les grandes, les cellules sont toujours basses.

La thyroïde des animaux thyroxinés est non seulement réduite, mais aucune des vésicules, petites ou grandes, ne montre d'hyperplasie, de sorte que l'on peut penser que la glande se trouve non au repos, mais en état d'hypofonctionnement. Or, JENSEN a observé chez les jeunes têtards ayant absorbé de la thyroïde de mammifères, des altérations remarquables du corps thyroïde qui peuvent amener, dit-il, la destruction de l'organe. De leur côté, WATRIN et FLORENTIN ont constaté, chez le cobaye thyroxiné, des effets semblables, des cellules pâles, bordant des vésicules remplies

Source : MNHN, Paris

de colloïde compacte, aucune régénération cellulaire et absence de cellules interstitielles, effets que COURRIER avait observés sur des chats et des chiens longtemps soumis au régime thyroïdien.

La thyroxine agit donc sur le corps thyroïde des têtards d'autant plus qu'ils ont été pris plus jeunes. Le régime thyroïdien ne paraît pas agir tout à fait de la même manière, bien que son action soit néanmoins indéniable. Dans un cas comme dans l'autre, la thyroïde des animaux traités se trouve mise en état d'hypofonctionnement.

2. **Le tube digestif.** — L'examen histologique de l'intestin des têtards métamorphosés expérimentalement a été fait par DRAGOIU et FAURÉ FRÉMIET et par W. SCHULZE.

Voici les conclusions des deux premiers auteurs : « L'épithélium intestinal montre une dégénérescence pigmentaire, avec vacuolisation des cellules qui tombent dans la lumière. Cette muqueuse est remplacée par un épithélium de nouvelle formation, montrant une grande activité mitotique. »

Si le têtard a détruit ses réserves vitellines et que son métabolisme augmente par suite du régime thyroïdien, il détruit ses propres tissus, mais ces tissus, détruits par autolyse, sont ceux qui disparaîtraient au cours de la métamorphose.

Les conclusions de SCHULZE sont que, chez les têtards thyréoprivés, il y a, après implantation de fragments de corps thyroïde, une différenciation de l'épithélium intestinal et une hypertrophie du foie et des reins, ce que j'ai personnellement constaté.

CHAMPY a fait, du remaniement du tissu intestinal, l'un des premiers signes visibles de la mise en train de la métamorphose.

Pour l'examen histologique du tube digestif, j'ai préféré prendre comme type l'épithélium œsophagien, dont les coupes sont plus nettes et toujours bien dans l'axe, ce qui se présente rarement dans les coupes des anses intestinales.

L'œsophage du têtard de 30 jours (stade C) présente un épithélium simple, constitué par de grandes cellules à gros noyaux, très chargés de chromatine autour d'un nucléole volumineux. Le plateau ciliaire est visible.

Chez l'animal de même âge, thyroxiné, l'épithélium est tout à fait stratifié avec des cellules nombreuses et sériées. Le plateau ciliaire est presque normal. Les mitoses sont rares.

Les figures mitotiques sont au contraire très nombreuses dans l'épithélium de l'animal pris au stade C-D et thyroxiné à la dose forte de 1/4.000.000e. L'épithélium est stratifié, les cellules sécrétrices apparaissent, la ciliation est plus importante, il y a des signes de différenciation accélérée.

Chez l'animal pris au stade D et thyroxiné, on retrouve à peu près les images présentées par le têtard du stade C. Les cellules sont seulement plus hautes. Les figures mitotiques sont de plus en plus rares.

Chez l'animal thyroïdisé, on trouve un épithélium stratifié à cellules petites

Source : MNHN, Paris

et hautes. En raison de la rapidité de la métamorphose (8 jours), on trouve des figures mitotiques plus nombreuses.

Enfin, l'œsophage de l'animal normal après sa métamorphose, montre un épithélium stratifié à hautes cellules sériées, à plateau ciliaire très développé, dans lequel on n'observe aucune figure de mitose.

L'épithélium du tube digestif est très sensible à l'action du régime thyroxinien comme a celle du régime thyroïdien. Il se différencie rapidement. Il y a autolyse d'une part, et, d'autre part, activité mitotique dont l'intensité est fonction de la rapidité de la métamorphose et liée, par conséquent, au dosage de l'agent accélérateur.

Les cellules épithéliales de nouvelles formations sont plus ou moins hautes, plus ou moins serrées, toujours en fonction de la dose de l'agent accélérateur et aussi de l'âge des sujets.

3. **Le tissu hépatique.** — Dragoïu et Fauré-Frémiet ont remarqué que le foie des jeune têtards ayant jeûné et nourris ensuite exclusivement avec de la thyroïde, montre des tubes épithéliaux amincis, des vaisseaux dilatés, des phagocytes remplis de fragments et de résidus de filaments musculaires, dus à une autolyse provoquée par des échanges actifs. De nombreuses cellules hépatiques présentent l'aspect typique d'une activité normale.

Le foie du têtard normal montre de nombreuses cellules a gros noyau chargés de grains de chromatine, autour d'un volumineux nucléole. Ces cellules sont également chargées d'enclaves d'allure lipoïdique. Le pigment est disséminé en fins granules et il y en a quelques-uns de l'importance de deux ou trois noyaux au plus. Les tubes épithéliaux sont à parois assez épaisses. Les vaisseaux présentent un endothélium de type larvaire.

Chez l'animal de même âge (stade C), mais thyroxiné, le foie n'est pas hypertrophié, les mailles des cellules sont larges et remplies d'enclaves. Les noyaux encore gros, sont assez chargés en chromatine. L'endothélium des vaisseaux présente encore un aspect larvaire. Les tubes épithéliaux sont épais et le pigment assez abondant. Les lobules sont en formation.

Chez l'animal un peu plus âgé (stade D) et thyroxiné à une dose équivalente, les cellules sont également larges, mais les noyaux sont plus clairs. Le pigment est abondant, tant en granules qu'en amas.

L'animal thyroïdisé montre un foie *très hypertrophié*. Les cellules, très grandes, sont à larges mailles et en activité. Les vaisseaux sont dilatés et l'on voit, dans leur lumière, des débris de tissus, des globules rouges et des phagocytes. Les lobules sont en formation, les tubes épithéliaux sont amincis et le pigment est rare, aussi bien en granules qu'en amas.

Le foie du têtard parvenu au stade C-D thyroxiné à 1 4.000.000e présente l'aspect larvaire de l'endothélium des vaisseaux déjà observé. Dans la lumière de ces vaisseaux on remarque, avec des globules rouges et des pha-

Source : MNHN, Paris

gocytes, de nombreux débris tissulaires. Le pigment n'est pas abondant, les lobules ne sont pas formés et il y a hypertrophie de l'organe.

Chez l'animal normal, les noyaux cellulaires sont moins volumineux, plus clairs et les cellules sont en pleine activité. Les lobules sont formés, les amas pigmentaires sont plus nombreux et volumineux. L'endothélium des parois vasculaires est normal. Les tubes épithéliaux sont plus gros et leurs parois plus minces.

On ne constate l'hypertrophie du foie que chez l'animal thyroïdisé et chez celui qui a séjourné dans un milieu fortement thyroxiné. Dans le foie de ces deux animaux seulement, on retrouve les symptômes d'hyperactivité décrits par DRAGOÏU et FAURÉ-FRÉMIET. Cependant, le pigment est rare dans les deux cas, surtout dans le foie du têtard thyroïdisé, qui est le plus hypertrophié des deux.

Le foie des animaux thyroxinés à des doses inférieures à 1/4.000.000e paraît normal au point de vue pigmentaire, mais présente un aspect plus ou moins atypique, suivant l'âge de l'animal au moment de l'expérience. Dans tous les cas, il y a des signes manifestes d'une accélération des processus de différenciation en ce qui concerne l'aspect des vaisseaux, des tubes épithéliaux et la formation des lobules.

CONCLUSIONS

Dans la métamorphose expérimentale des têtards de grenouille, les tissus les plus influencés sont : le tube digestif, les reins, la peau, le foie (suivant la classification chronologique de CHAMPY) qui se différencient à un rythme accéléré. Viennent ensuite le cerveau et l'appareil oculaire qui s'hypertrophient. Les tissus osseux et musculaire sont également influencés mais ne réagissent pas de la même manière. Les muscles se développent, mais les noyaux des fibres conservent un aspect plus ou moins larvaire. Les os et en particulier les os longs, fémur et humérus, s'épaississent au lieu de s'allonger, surtout chez les têtards thyroïdisés, et l'étude histologique révèle des dissemblances par comparaison de l'aspect des tissus osseux des animaux témoins.

En somme, après un temps de latence plus ou moins long, en fonction de l'âge de l'animal, de la dose de thyroxine et de la composition du milieu, la croissance s'arrête et la transformation commence prématurément, d'un seul coup, et cela ne peut qu'amener des dysharmonies, car, dans la métamorphose naturelle, les tissus provenant des différents feuillets embryonnaires ne se transforment pas simultanément.

L'apport extérieur de thyroïde ou de thyroxine au moment où la sécrétion thyroïdienne n'est pas déclanchée produit une différenciation brusque et atypique, que les anomalies cellulaires et notamment l'aspect larvaire des noyaux des fibres musculaires, alors que le protoplasma est normal,

Source : MNHN, Paris

illustrent d'une manière saisissante, ainsi que le retard de la différenciation du cristallin sur celle de la cornée (SCHREIBER).

Quand la sécrétion thyroïdienne est déclanchée, l'apport extérieur de thyroxine ou de thyroïde, d'après ETKIN, ne produit pas ou produit peu d'effet, mais, avant cette période, la thyroïde de l'animal laissée en place ne modifie pas les effets du traitement. C'est bien ce qui se produit en effet, mais on remarque alors, dans ces thyroïdes, des signes d'hypofonctionnement d'autant plus marqués que le têtard, est plus jeune. Cependant, l'animal thyroïdisé montre une glande développée et aussi volumineuse que l'animal normal, mais l'aspect histologique diffère, ce qui peut faire penser à une mise au repos suivant l'opinion de COURRIER et de ROMÉIS, ou encore à un dysfonctionnement de la glande, car, comment expliquer le développement de cette glande, alors que celle des animaux thyroxinés (même de celui du même âge) est beaucoup moins développée. On trouve encore là un des effets différentiels du régime thyroïdien et du régime thyroxinien.

Chez le têtard thyroïdisé le foie est énorme, ainsi que les reins, mais l'aspect histologique de ces organes ne diffère pas sensiblement de celui des organes homologues des animaux thyroxinés. Cependant, l'éosinophilie est plus marquée dans les reins des animaux qui ont été soumis au régime thyroïdien total.

Ce dernier régime détermine donc des phénomènes plus amples que le régime thyroxinien. D'autre part, avec le régime thyroïdien, l'arrêt du développement est moins brutal, et, de ce fait, la taille des animaux est, toutes choses égales, généralement plus grande que celle des têtards soumis au régime thyroxinien.

Ces différences permettent de penser que le corps thyroïde ou son extrait total ont une action plus puissante et aussi plus complexe que celle de la thyroxine, produit chimique défini. D'ailleurs, SIMONNET a montré que, pour ramener chez les myxœdémateux le métabolisme au taux normal, il fallait 130 milligrammes de thyroïde contenant 0 mmg. 260 d'iode, et 10 milligrammes de thyroxine, contenant 6 mmg. 5 d'iode, ce qui revient à dire que la thyroïde, à teneur égale en iode, est 25 fois plus active que la thyroxine.

Mes observations confirment celles de W. SCHULZE, mais en partie seulement. Il est certain que, comme l'a dit cet auteur, les dérivés de l'ectoderme et de l'endoderme précipitent leur transformation. Cependant, l'hypertrophie du cerveau, qui n'est pas toujours de règle, s'accompagne de l'hypertrophie des globes oculaires qui avait échappée à l'auteur allemand.

Il est également certain que, parmi les dérivés du mésoderme, le tissu germinatif poursuit sa différenciation et ne subit nullement l'influence de l'agent accélérateur, quel qu'il soit, mais le tissu osseux réagit, ainsi que l'a montré ROMÉIS pour l'humérus et comme je l'ai observé moi-même pour le fémur, et le tissu musculaire ne reste pas non plus indifférent, car on remarque une hypertrophie qui, légère avec des doses faibles et moyennes de thy-

Source : MNHN, Paris

roxine, devient considérable avec des fortes doses. Le régime thyroïdien total détermine non seulement une grosse hypertrophie, mais encore une réaction évolutive dont la meilleure expression s'inscrit dans l'aspect des noyaux des fibres qui se rapproche de celui présenté par les homologues d'un animal parvenu au terme de la métamorphose normale. Enfin, dans presque tous les cas, on constate des anomalies dans le rapport nucléoplasmique, plus ou moins importants.

Source : MNHN, Paris

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Dans ce travail je m'étais proposé un triple but :

1° Préciser dans quelles conditions il fallait se placer pour obtenir des résultats probants dans la métamorphose expérimentale des Batraciens Anoures provoquée par la thyroxine.

2° Démontrer l'efficacité de certains antagonistes de la thyroxine dans les mêmes conditions expérimentales.

3° Donner un aperçu d'ensemble de l'action de la thyroxine et de l'extrait total du corps thyroïde sur les différents tissus des animaux métamorphosés artificiellement, en les comparant aux différents tissus des têtards normaux et des petites grenouilles métamorphosées naturellement.

Ce triple but, je crois l'avoir atteint.

Le principal des quatre facteurs examinés dans la première partie me paraît être l'âge. En effet, dans la relation des expériences, c'est ce facteur qui est le plus souvent invoqué pour expliquer certains résultats différentiels et c'est encore lui qui est invoqué pour rendre compte de l'aspect, quelque peu différent, des tissus d'animaux traités par des doses équivalentes de thyroxine.

Il est certain que l'idéal pour l'utilisation des larves de Batraciens Anoures et surtout des têtards de *Rana temporaria* et de *Rana agilis*, serait de pouvoir échelonner l'éclosion des pontes, de manière à toujours opérer avec des animaux pris aux stades de croissance les plus favorables pour l'expérimentation.

Pour obtenir ce résultat, il existe deux méthodes : la première est celle qui consiste à soumettre les pontes à des températures différentes en descendant l'échelle thermométrique. La seconde est l'injection d'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse de mammifères essayée par Mlle Kitty Ponse en 1936 et tout récemment confirmée par Metten en 1941 [1], mais dont la publication n'est parvenue à ma connaissance qu'à la fin de 1944 par suite des événements de guerre.

La première de ces méthodes risque à mon avis de provoquer certaines

1. En réalité, Metten, qui n'a fait que reprendre les expériences de Rugh, n'injecte pas d'extraits anté-hypophysaires de mammifères, mais le broyat d'hypophyses excisées sur des Batraciens de même espèce.

Source : MNHN, Paris

perturbations physiologiques chez les larves et de rendre ainsi les sujets moins robustes ou anormaux, ce qui pourrait singulièrement diminuer la valeur des expériences faites avec eux.

Quand à la seconde elle offre, comme premier inconvénient, d'obliger à une mise au point précise pour chaque espèce utilisée et, comme deuxième inconvénient, de nécessiter une fécondation artificielle, si, comme le fait craindre Mlle Ponse, on n'obtient pas chez les mâles la descente complète du sperme dans les vésicules séminales. En supposant l'opération réussie, il faudrait encore suspecter la vitalité des larves ainsi obtenues en dehors des conditions normales.

Le facteur dose est également très important et demande à être étroitement lié à celui de l'âge.

Aux jeunes têtards, j'entends ceux des trois premiers stades, il faudra donner des doses beaucoup plus faibles qu'aux têtards plus âgés, surtout à ceux parvenus au stade F.

On pourra, dans tous les cas, obtenir, ainsi que je l'ai montré, avec de jeunes têtards, toute une gamme de métamorphoses en employant des doses progressivement croissantes de thyroxine, sans se préoccuper de la loi du tout ou rien qui, en l'occurrence, ne joue pas.

Le degré hydrotimétrique élevé du milieu sera, surtout si on opère avec de jeunes larves, un indice favorable, puisque le calcium qui en est en grande partie responsable, modérera l'action des doses élevées de thyroxine, et évitera l'apparition d'une mortalité considérable parmi les animaux traités avec ces doses.

Enfin, il faudra tenir compte de l'influence du rythme saisonnier quand on opérera pendant les mois qui correspondent, dans la nature, à la vie ralentie des larves.

Parmi les substances antagonistes de la thyroxine dont j'ai montré les effets, l'hormone mâle synthétique me paraît être la plus efficace. Son emploi est aisé et son efficacité ne joue pas dans des limites trop précises, comme c'est le cas pour la diiodotyrosine, qui a encore contre elle son extrême instabilité thermique, mais qui, néanmoins, est un antagoniste vrai de la thyroxine et reconnu comme tel.

Le sulfate de zinc est aussi un antagoniste vrai qui produit à peu près les mêmes effets que le calcium, mais plus prononcés.

Il est à remarquer qu'à partir d'une certaine dose de thyroxine, les antagonistes n'ont plus d'effet, quels qu'ils soient.

A part les sérums antithyroïdiens, dont les effets sont fonction de la production d'auticorps, les autres substances antagonistes de la thyroxine que j'ai passées en revue, ne me paraissent être que des curiosités de laboratoire, dont l'étude, au reste, est loin d'être inutile, car elle permettra peut-être, aux chercheurs qui reprendraient cette question avec toute l'ampleur qu'elle mérite, de découvrir le déterminisme physico-chimique qui est à la base des effets produits par ces divers corps, organes ou substances.

Source : MNHN, Paris

La revue histologique des animaux traités par la thyroxine, d'une part, de l'animal traité par l'extrait total de corps thyroïde, d'autre part, comparativement avec l'examen des tissus des têtards normaux et de l'animal métamorphosé naturellement, m'a permis d'apporter, dans ce domaine, quelques précisions.

Il est certain, par exemple, que les globes oculaires des têtards traités s'hypertrophient au moins autant, sinon davantage que le cerveau (ainsi d'ailleurs que la cornée), ce que SCHULZE n'avait pas signalé ; que les os longs, comme l'avait vu ROMEIS pour l'humérus et comme je l'ai montré pour le fémur ont, sous l'influence du régime thyroxinien et surtout thyroïdien, une croissance atypique ; que l'éosinophilie persiste, après la métamorphose, dans les reins des animaux ayant subi la métamorphose artificielle ; que les muscles des animaux traités réagissent également en s'hypertrophiant et en présentant, dans certains cas, une nette évolution des noyaux de leurs fibres.

J'ai observé, comme ETKIN, que chez les jeunes têtards la thyroïde n'intervient pas lors de la métamorphose expérimentale, ce qui permet à la thyroxine apportée de l'extérieur de jouer son rôle et de déclancher réellement les processus de la métamorphose, tandis qu'aux stades de prémétamorphose (c'est-à-dire aux stades F et G de KOLLMANN), la thyroxine importée reste inactive, la métamorphose étant alors sous la dépendance exclusive de la thyroïde de l'animal, ce qui explique les résultats presque négatifs enregistrés par divers auteurs et par moi-même, avec des têtards parvenus à cet âge.

Indépendamment des précisions que j'ai apportées, j'ai mis en lumière des faits nouveaux et donné des interprétations nouvelles de faits déjà observés.

Parmi les faits nouveaux je citerai en premier lieu l'influence du rythme saisonnier dans la métamorphose expérimentale qui était passée jusqu'ici inaperçue. En second lieu, l'action antagoniste maxima de la diiodotyrosine vis-à-vis de la thyroxine dans les conditions d'égalité de dose et de teneur en iode avec celle-ci et enfin l'antagonisme du propionate de testostérone et de sulfate de zinc vis-à-vis de la thyroxine.

Je crois avoir donné, en redressant l'erreur commise par SCHULZE, une interprétation rationnelle de l'exophtalmie qui se produit souvent dans la métamorphose expérimentale et une interprétation correcte de l'éosinophilie persistante présentée par les reins des animaux ayant subi la métamorphose expérimentale.

Je n'ai pu donner une explication satisfaisante de l'action si particulière de la Diiodotyrosine dans les conditions étroitement déterminées dont j'ai parlé. D'excellents chimistes, notamment M. BROOKS, de l'Institut Pasteur, n'ont pu me donner une interprétation valable de ce phénomène et j'en ai été réduit à formuler des hypothèses. Ce problème, ainsi que celui de l'action de l'hormone mâle, me paraissent devoir exiger, même de la part de spécialistes avertis, une étude très approfondie.

Source : MNHN, Paris

Je pense que, quelque imparfait qu'il soit, ce modeste travail, qui représente tout de même des années de recherches accomplies dans des conditions souvent difficiles, aura néanmoins le mérite d'avoir jeté quelques lueurs sur un ensemble de problèmes aussi intéressants qu'ardus.

J'espère avoir le temps d'éclaircir les parties que j'ai dû laisser dans l'ombre et qui deviendront ainsi le point de départ de mes recherches ultérieures.

Source : MNHN, Paris

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden (Emil). — Forgesetze Studien über Beeinflussung der Entwicklung von Kaulquappen durch Verbindungen mit bekannter Struktur. *Pflüger's Archiv.*, 1923, **201** (432-444).

Abderhalden (E.) und Schiffmann (O). — Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. VII. Mit. *Pflüger's Archiv.* 1922, **195** (167-198). IX. Mit. *Pflüger's Archiv.* 1922, **198** (128).

Abderhalden (E.) und Hartmann (J.). — Vergleichende Untersuchung der Wirkung von aus Schilddrüsen gewonnenen Thyroxin und von synthetisch Bereiteter. *Pfluger's Archiv.* 1927, **217** (531-534).

Abelin (von I.). — Einfluss von Dijodtyramin und Tyramin auf die Entwicklung von Froschlarven. *Biochem. Zeitschr.* 1920, **102** (58-88). Abelin (von I.) — Ueber die quantitative Bestimmung des Thyroxins gehaltes und der Schilddrüsenpraparate. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.* 1932, **168** (712-725).

Abelin (von I.). — Ueber das Vorkommen einer jodhaltingen, antithyroxinartig Wirkenden in der Schilddrüse. *Biochem. Zeitschr.* 1936, **285** (160-181).

Adler (L.). — Schilddrüse und Wärmeregulation. *Arch. f. exp. Path. und. Pharmak.* 1920, **86** (159-224).

Aleschin (Boris). — Métamorphose des Amphibiens comme effet morphogénétique de la glande thyroïde. *Bull. Histol. appliquée.* 1935, **12** (5-28).

Aleschin (Boris). — La colloïde intracellulaire dans les cellules thyroïdiennes. *Bull. d'Histol. appliquée.* 1935, **12** (178-208).

Allen (B. M.). — The result of thyroid removal in the larvae of *Rana pipiens. Jour. exp. Zool.* 1938. **24** (499-517).

Allen (B. M.). — The relation of the pituitary and thyroïd glands of *Bufo* and *Rana* to iodine a d metamorphosis. *Biol. Bull.* 1919, **36** (405-417).

Allen (B. M.). — Effect of thyroxin upon normal hypophysectomised und thyroïdectomised tadpoles. *Proced. Soc, exp. Biol. and Med.* 1929, **28** (35-37).

Source : MNHN, Paris

ALLEN (B. M.). — The influence of the thyroïd gland and hypophysis upon growth and development of amphibian larvae *Quart. Rev. Biol.* 1929, **4** (325-352).

ALLEN (B. M.). — The endocrine control of amphibian metamorphosis. *Biol. Rev. Cambridge.* 1938, **13** (1-19).

ALPHONSE (P.) et BAUMANN (G.). Action de doses massives de thyroxine sur le développement des membres postérieurs de *Bufo vulgaris*. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, **117** (1387).

ALPHONSE (P.) et BAUMANN (G.). — Indifférence de la peau de jeunes têtards de *Bufo vulgaris* vis-à-vis de fortes doses de thyroxine. *C. R. Soc. de Biol.* 1934, **117** (567).

ALPHONSE (P.) et BAUMANN (G.). — L'action de la thyroxine sur les têtards de Batraciens Anoures dépend-elle de la durée du séjour dans les solutions ? *C. R. Soc. de Biol.* 1935, **119** (1243).

ALPHONSE (P.) et BAUMANN (G.). — Contribution à l'étude de la métamorphose expérimentale des Amphibiens Anoures sous l'action de la thyroxine. *Arch. d'Anat. Histol. et Embryol.* 1935, **19** (267).

ANGELO (S. A. d'), GORDON (A. S.), CHARIPPER (H. A.). — The role of the thyroïd and pituitary glands in the anomalous effect of inanition on amphibian métamorphosis. *Jour. exp. Zool.* 1941, **87** (250-277).

ARON (Max). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde, *Rev. franc. d'endocrinol.* 1930, **8**, n° 6 (472-520).

ARON (Max). — Les tests morphologiques du fonctionnement thyroïdien. *C. R. Ass. Anat.* 1934, **29** (7-19).

ASIMOFF (G.). — Ueber die Fixierung des Schilddrüsenhormons in den Keimdrüsen hyperthyreodisierter Vögel. *Arch. Entwicklungsmech.* 1927, **110** (183-189).

BARGER (G.). — La thyroxine et les autres hormones. *Bull. Soc. Chim. de France.* 1930, **47** (1197-1211).

BAUMANN (G.). — Modifications des premiers stades du développement des œufs de Batraciens Anoures sous l'influence de la Thyroxine. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, **121** (1032).

BELKIN (B.). — Influence de la température sur la métamorphose provoquée par la thyroïdine chez *Rana temporaria*. *C. R. Soc. de Biol.* 1934, **115** (1034).

BELKIN (R.). — Influence inhibitrice de l'antithyroïdine sur la métamorphose provoquée par la thyroïde chez les Axolotls. *C. R. Soc. de Biol.* 1934, **115** (1161).

BELKIN (R.). — Influence de la température sur la métamorphose provoquée par la thyroxine chez l'Axolotl. *C. R. Soc. de. Biol.* 1934, **115** (1563).

BERGER (R.). — Contribution à l'étude de l'exophtalmie basedowienne. *Pr. Méd.* 1943, n° **87** (542-543).

BLOCK (P.). — A note on the conversion of Diiodotyrosine into Thyroxine. *Jour. Biol. Chem.* 1940, **135** (51-52).

Source : MNHN, Paris

BOULENGER (G. A.). — Les Batraciens. *Encyclopédie scientifique.* O. Doin, Paris, 1910.

BOUNHIOL (J. J.). — Le déterminisme des métamorphoses chez les Amphibiens. *Actual. Scientif. et Indust.* **924** (Biol. génér., Hermann et Cie, Paris, 1924).

BREDT (H.). — Histologische untersuchungen zur Wirkung des Thyroxins Kaulquappen Versuch. *Arch. f. Entwicklungsmech.* 1933, **129** (573-600).

BULLIARD (H.) et MODAY (J.). — Action du Propionate de Testostérone sur la thyroïde du Rat. *C. R. Soc. de Biol.* 1941, **135** (737-741).

BULLIARD (H.), DELSUC (P.) et MODAY (J.). — Glande thyroïde du Rat blanc et hormone mâle. *C. R. Soc. de Biol.* 1941, **135** (1120-1123).

CANIZANELLI and RAPPORT. — The compensation affects upon metabolism of intravenously injected tyrosine, diiodotyrosine, diiodotyronine and thyroxine. *Amer. J. of Physiol.* 1933, **103** (279).

CARRIÈRE (G.), MOREL (J.) et GINESTE (P. J.). — Modifications histologiques de la thyroïde et du thymus sous l'action du Propionate de testostérone. *C. R. Soc. de Biol.* 1938, **128** (1153).

CHAMPY (Ch.). — Congrès de Physiol. Paris, 1920.

CHAMPY (Ch.). — Sexualité et hormones. O. Doin, Paris, 1924.

CHAMPY Ch.) et RADU (L.). — Etude quantitative de l'action de la thyroxine sur la métamorphose des Amphibiens. *C. R. Ass. des Anat.* 1931-32 (115).

CHAMPY (Ch). — L'action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. O. Doin, Paris, 1932.

CHOAY (André). — Quelques données sur la teneur en hormones des principaux organes endocriniens. *Pr. Méd.* 1942, n° **44** (611-612).

COTRONEL (G.). — Primo contributo sperimentale alla sludie delle rala zioni degli organi nell' accressimiento e nella metamorfosi degli anfibi anuri. L'influenza della nutrizione con tiroïde di mammiferi. *Arch. Ital. de Biol.* 1914, **61** (305-325).

COTRONEI (G.). — Ulteriori observazioni sulle relazioni degli organi nell accressimiento larva e nella métamorfosi degli Anuri. Nota III. *Att. R. Acad. Lincei*, 1914, **23** (453-457)-(519-523).

'COTRONEI (G.). — Ricerche sull'accressimienlo larva e nella melamorfosi degli Anfibi Anuri. *Memor Soc. d. Scienza dei.* 1919, **40**, 3e série (21).

CONTRONEI (G.). — Corrélations humorales et nerveuses dans le développement larvaire et dans la métamorphose des Amphibiens Anoures. *C. R. Soc. de Biol.* 1927, **96** (831).

COULAUD (E.). — Préparation d'un sérum antithyroïdien, ses propriétés biologiques. *C. R. Soc. de Biol.* 1924, **91** (920).

COURRIER (R.). — Relations histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. *C. R. Soc. de Biol.* 1924, **91** (1274).

DAUTREBANDE (L.). — Physiopathologie de la thyroïde. Masson, Paris, 1931.

Source : MNHN, Paris

Delcourt-Bernard (E.). — Action immédiate de l'Iode sur le métabolisme de base des Basedowiens. *C. R. Soc. de Biol.* 1932, **110** (999).

Delcourt-Bernard (E.). — Action immédiale de la Diiodotyrosine sur le mélabolisme basal. *C. R. Soc. de Biol.* 1932, **111** (155).

Delcourt-Bernard (E.). — Action comparée de la Diiodotyrosine et du Lugol dans l'hyperl hyroïdie. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, **114** (1397).

Demole (V.). — Thyroxine synthélique et substances apparentées. Effet sur la métamorphose des têtards. *Le Scalpel*, n° 18, 1928.

Dessiennes (R.). — A propos de l'aclion de la Vitamine D2 sur la thyroïde du Rat blanc. *Acta biol. belg.* 1942, **2** (380-385).

Dodel (P.) et Jouve (P.). — Action des chlorures de manganèse, de calcium, de sodium el de magnésium sur la croissance morphogène des larves d'Amphibiens (*Rana temporaria*). *C. R. Soc. de Biol.* 1930, **104** (1159).

Doetsch (Heinz). — Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Leber. *Biochem. Zeitsch.* 1935, **279** (233-240).

Doetsch (H.). — Expérimentalle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Laber unter Besonderer Berüchsichtigung. Leberveränderungen. *Z. Ges. exp. Med.* 1943, **112** (380-404).

Dragoïu et Fauré-Frémiet (E.). — Divers aspects de la cellule hépatique chez les têtards de *Rana temporaria* nourris avec de la thyroïde. *C. R. Soc. de Biol.* 1921, **85** (434).

Dragoïu et Fauré-Frémiet (E.). — Etude des phénomènes histologiques provoqués chez les têlards de *Rana temporaria* par l'alimentalion thyroïdienne. *C. R. Soc. de Biol.* 1921, **85** (437).

Elmer (A. W.). — L'action de la diiodotyrosine et de l'Iode inorganique sur la thyroïde des cobayes soumis à des injections d'hormones préhypophysaires (thyréostimuline). *C. R. Soc. de Biol.* 1933, **114** (348).

Elmer (A. W.). — Diiodolyrosine and lhyroïd funklion. *Quarl. Journ. of exp. Physiol.* 1934, **24** (95-99).

Elmer (A. W.), Giedosz (B.) et Scheps (M.). — L'action du testostérone et de l'œstrone dans l'hyperthyroïdie expérimentale. *C. R. Soc. de Biol.* 1939, **131** (291).

Etkin (W.). — Growth of the thyroïd gland of *Rana pipiens* in relation to metamorphosis. *Biol. Bull.* 1930, **59** (285).

Etkin (W.). — Growth and resorption phenomene in Anuran metamorphosis. *Physiol. Zool.* 1932, **5** (275-300).

Etkin (W.). — The mecanism of Anuran metamorphosis 1. Thyrosin concentration and the metamorphosis pattern. *Jour. exp. Zool.* 1935, **71** (317-340).

Etkin (W.). — The phenomena of Anuran metamorphosis. III. The development of lhyroid gland. *Journal of Morphol.* 1936, **59** (69-89).

Etkin (W.). — A simplified procedure for the volumetric mensurement of seriably sectionned structures. *Science.* 1936, **83** (214).

Florentin (P.). — Thèse de Nancy du 22 décembre 1932.

Source : MNHN, Paris

FONTÈS (G.) et ARON (M.). — Mode d'action qualitative et quantitative de la thyroxine synthétique. Son influence sur la mélamorphose des larves d'Anoures. *C. R. Soc. de Biol.* 1929, **102** (679).

FOSTER (G. L.). — A comparison of the effects of administration of iodine and diiodotyrosine and thyroxine content the thyroïde. *Jour. of Biol chem.* 1934, **104** (497-500).

GADDUM (J. H.). — Quantitative observations on thyroxine and allied substances. I. The use of tadpoles. *Jour. of Physiol.* 1927, **64** (246-254).

GALLIEN (L.). — Sur les conditions d'utilisation des solutions huileuses d'hormones sexuelles pour les têtards de Batraciens. *C. R. Soc. de Biol.* 1939, **131** (1201).

GARNIER (M.) et HUGUENIN (R.). — La glande thyroïde *in* : Traité de Physiol. norm. et pathol. de Roger, t. IV : Les sécrétions internes.

GIACOMINI (E.). — Osservazioni macro e microssopiche sopra giovanissimi girini di Rana metamofosati per l'azione della jodotirina e di preparati di tiroide secca. *Rend della Sess. della R. Acad. Sc. Institute Bologna*, NS. **20** (225-146) (1915-1916).

GIACOMINI (E.). — Ulteriori esperimenti di nutrizione di girini di Rana conghiandole tiroide con preparati di ghiandole tiroide et con jodotirina. *Id.* nº NS. **21** (1916-1917).

GLEY (E.). — Recherches sur la fonction de la glande thyroïde. *Arch. Physiol. norm. et pathol.* 1892, **4** (311-326).

GONTZEA (I.) et HUSSAR (M.). — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem Vitamin A und dem Thyroxin : I. Die Wirkung des Vitamins A und des Thyroxins auf den grundumsatz, bei Verabreichung an kleine Tiere. *Vit. u. Horm.* 1943, **4**, nº 3 (131-141).

GRAB (W.). — Die funktionelle Bedeutung der Banlemente der Schilddrüse *Arch. exp. Pathol. Pharmakol.* 1933, **172** (586-629).

GRAHAM (A.).— A study of the physiological activity of adenomata of the thyroïd gland in relation to their iodine content, as evidence by feeding experiments on tadpoles. *Jour. exp. med.* 1916, **24** (345).

GUDERNATSCH (F.). — Feeding experiments on Tadpoles I. The influence of specific organs given a food on growth and differentiation. *Arch. Entwicklungsmech.* 1912, **35** (457-483).

GUNTHORP (H.). — Results of feeding thyroïd glands of various types of vertebrates to tadpoles. *Physiol. Zool.* 1932, **5** (377-429).

GUTMAN (A. B.). — Comparative metamorphogenic properties of three iodized isomeres of tyrosin diiodo-paratyrosin, diiodo-metatyrosin, and diiodo-orthotyrosin on *Rana temporaria* larvae. *Anat. Rec.* 1928, **41** (24).

HARINGTON (C. R.). — Chemistry of Thyroxin I and II. *Biochem. Journ.* 1926, **20** (293-300).

HARINGTON (C. R.). — The thyroïd gland. Its chemistry and physiology Oxford University Presse, London, 1933.

Source : MNHN, Paris

HARINGTON (C. R.) — Chemistry of the iodine compounds of the thyroïd. *Chem. organ. Naturstoffe.* 1939, **2** (103).

HARINGTON (C. R.) and BARGER (J.). — Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem. Journ.* 1927, **21** (169-181).

HARINGTON (C. R.) and RANDALL (S. S.). — Observations on the iodine containing compounds of the thyroïd gland. Isolation of d - l - 3 . 5 diiodotyrosine. *Biochem. Journ.* 1929, **23** (373-383).

HELFF (O. M.). — Studies on Amphibian metamorphosis. II. The oxygene consumption of tadpoles undergoing precocious metamorphosis following treatment with and diiodotyrosine. *Journ. exp. Zool.* 1926, **45** (69-91).

HELFF (O. F.). — Evidences of direct harmonic influences on growth and differentiation the frog's tongue during metamorphosis. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 1927, **25** (160).

HIRSCHLER (J.). — Abréviation par l'action de l'iode, de la période larvaire chez les Batraciens. *C. R. Soc. de Biol.* 1921, **85** (1006).

HOFFMANN (F.). — Untersuchungen über Diiodotyrosin und Schilddrüsen. substanz, zugleich einige technische Bemerkungen über die Gastoff, Wechselmethode bei Knipping. *Zeitschr. Ges. exp. Med.* 1927, **57** (68-76).

HOFFMANN (O.) and GUDERNATSCH (F.). — Differentiation as effected by diiodotyrosine plus certain amino-acide. *Endocrinology* 1933, **17** (239-249).

HOSKINS (E. R.). and HOSKINS (M. M.). — Growth and development of amphibia as affected by thyroïdectomy. *Journ. Exp. Zool.* 1919, **29** (1-69).

HOSKINS (M. M.). — The relation of the thyroïd to certain stages of metamorphosis. *Anat. Rec.* 1922, **23** (21).

JACOBI (J.) et POMP (H.). — La vitaminothérapie des hyperthyréoses. *Munch. Med. Wschr.* 1940, **87** (917-919).

JARISCH (A.). — Ueber die Wirkung der Schilddrüse auf Kaulquappen. *Pflüger's Arch.* 1920, **179** (159-176).

JAVILLIER (M.). — Thèse de Paris, 1908.

JENSEN (C. O.). — La glande thyroïde et les anomalies de métamorphose chez les Anoures. *C. R. Soc. de Biol.* 1920, **83** (948).

JENSEN (C. O.). — Recherches sur la provocation artificielle de la métamorphose chez les Batraciens et notamment chez l'Axolotl. Mesure biologique de l'efficacité des préparations thyroïdiennes. *C. R. Soc. de Biol.* 1920, **83** (315).

JENSEN (C. O.). — Demi-métamorphose chez l'*Amblystoma mexicanum*. *C. R. Soc. de Biol.* 1921, **84** (423).

KEISER (F. R.). — Die specifische Bedeutung der Ionen, im besondere des Kalium, für das Kaulquappenwachstum. *Zeitschr. f. Vergl. Physiol.* 1925, **2** (453-473).

KENDALL (E. C.). — The active constituant of the thyroïd. *Journ. Ann. med. Assoc.* 1918, **71** (871).

Source : MNHN, Paris

KENDALL (E. C.). — Isolation of the iodine compound wich occursin the thyroïd. *Journ. Biol. chem.* 1919, **39** (125-147).

KENDALL (E. C.). — The physiologie action of thyroxin. *Endocrinology.* 1919, **3** (156-163).

KENDALL (E. C.). and OSTERBERG (A. E.). — The chemical identification of thyroxin. II. *Journ. Biol. chem.* 1919, **40** (265-334).

KOLLMANN (Max). — Quelques précisions sur l'accélération de la métamorphose des Batraciens Anoures sous l'influence de l'extrait de thyroïde. *C. R. Soc. de Biol.* 1919, **82** (1009).

KOMMERELL (B.). — Zur Frage der Wirkung des Dijodotyrosins auf den thyreo-toxischen Stoffwechsel. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1932, **165** (169).

KOSMIN (N. P.) und RESNITSCHENKO (M. S.). — Ueber den Einfluss der Ca and K ionen auf die Wickamsell des Thyroxins. *Trud. Lab. Ex. Biol. Moskow. Zooparka.* — Résumé in : *Ber. über ges. Physiol. Exp. Pharmakol.* 1928, **42** (497).

KRAFT (K.). — Beitrage zur Biochemie des Fluors. 1. Ueber den antagonismus zwischen Fluor and Thyroxin. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1936, **245** (58-64).

KROZSCZYNSKI (H.) et MODRAKOWSKI (G.). — La thyroïde et l'action antagoniste de la quinine. *C. R. Soc. de Biol.* 1925, **93** (939).

LENHART (C. H.). — The influence upon on tadpoles of feeding desiccated thyroïd gland in variable amount and of variable iodine contents. *Journ. exp. Med.* 1915, **22** (739-746).

LOEB (J.). — La dynamique des phénomènes de la vie, 1908.

MARKL (K.). — Traitement préopératoire de la maladie de Basedow par la Diiodotyrosine. *Klin. Wochr.* 1942, **55** (108-109).

MAYEROWNA. — La glande thyroïde des Amphibiens au moment de la métamorphose. *C. R. Soc. de Biol.* 1922, **87** (1175).

METTEN (H.). — Tadpoles out of season. *Nature*, London. 1941, **147** (390).

MILCU (M.) und GITIS (M.). — Dibromtyrosin als Behandlungsmittel bei der Hyperthyreose *Wien. med. Wschr.* 1942, **92** (811-813).

MORUZZI (G.). — Dell'azione del bromo sulla tiroide. *Schweiz. med. Wschr.* 1941, **71** (354-355).

NERKING. — Die Schilddrüse und ihre Einwirkung auf die Entwicklung des Embryos. Thèse 1908, cité par Parhon et Goldstein *in* : Traité de Physiologie.

OLHME (Curt). — Ueber mierenrinden Hormon, Ascorbinsaure und Aminosäuren bei experimenteller Hyperthyreose. *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak.* 1937, **184** (558-572).

OSWALD (A.). — La thyroxine est-elle l'hormone complète de la thyroïde. *Rev. franc. d'Endocrinol.* 1927, **5** (254-262).

OUDET (P.). — Les propriétés antithyréostimulantes du sérum d'animaux traités par la thyréostimuline préhypophysaire sont-elles dues à des antihormones. *C. R. Soc. de Biol.* 1937, **124** (1095).

Source : MNHN, Paris

Oudet (P.). — Recherches sur les propriétés antithyréostimulantes du sang d'animaux traités, durant une courte période, par un extrait purifié de préhypophyse. *C. R. Soc. de Biol.* 1937, **126** (710).

Pagniez (P. H.). — Le traitement de l'hyperthyroïdie. *Pr. Méd.* 1942, 50 (618).

Penau (H.), Blanchard (L.) et Simonnet (H.). — La thyroïde (Les problèmes biologiques). Presses Universitaires, Paris, 1931.

Pende (N.). — Les tests des dysfonctions thyroïdiennes en clinique. Les régulations hormonales, Paris, 1937.

Petit (G.) et Schachter (D.). — Exophtalmie expérimentale chez les Poissons. *C. R. Trav. F. Sc. Marseillle.* 1941, 1re Série, **1** fasc. 1, (13-16).

Ponse (Kitty). — La ponte artificielle chez *Rana temporaria*. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, **121** (1397).

Ponse (Kitty). — Histophysiologie de l'activation thyroïdienne. *Rev. Suisse Zool.* 1938, **45** (441-445).

Ponse (Kitty). — Sur la spécificité zoologique dans la réaction aux hormones. *C. R. Soc. Phys. et Hist. Nat.* 1941, **58** n° 3 (211-216).

Raulin. — Thèse de Paris, 1870.

Ravina (A.) et Pestel (M.). — L'exophtalmie, sa signification clinique et sa pathogénie. *Presse Méd.* 1943, n° 36 (529).

Rogoff (J. M.) and Marine (D.). — Effets on tadpoles of feeding thyroïd products obtained by alkaline hydrolysis. *Journ. of Pharmacol. exp. Therap.* 1917, **9** (57-73).

Romeïs (B.). — Histologische Metasuchungen zur Analyse der Wirkung der Schilddrüsenfutterung auf Froschlarven. II. Die Beeinflussung der Entwicklung der Verderen. Extremität und des Brustschulter Apparats. *Entwicklungsmech.* 1924, **101** (382-436).

Romeïs (B.). — Die Wirkung der Verfütterung Fischer Thymus an Froschlarven. *Arch. f. mik. Anat. Entw. mech.* 1925, **104** (273-312).

Rondeau-Luzeau (Mme). — Action des chlorures en dissolution sur le développement des œufs de Batraciens. Thèse de Paris, 1902.

Roth (Paul). — Influence de la teneur de l'eau en calcium dans la croissance et dans la métamorphose expérimentale des têtards de *Rana temporaria*. *C. R. Soc. de Biol.* 1927, **97** (1284).

Roth (Paul). — Influence des constituants salins du milieu sur la métamorphose expérimentale des Batraciens. *C. R. Soc. de Biol.* 1933, **113** (342).

Roth (Paul). — Effets de la thyroïde humaine pathologique sur la métamorphose des Batraciens. *C. R. Soc. de Biol.* 1934, **115** (101).

Roth (Paul). — Modification de la métamorphose de *Rana temporaria* sous l'influence de la Thyroxine. *Soc. Linnéenne de Lyon.* 1937, **4** (53).

Roth (Paul). — Action du zinc dans la métamorphose expérimentale des têtards de *Rana temporaria*. *Soc. Linnéenne de Lyon.* 1937, **4** (57).

Roth (Paul). — Contribution à l'étude de l'action de la thyroxine sur la

Source : MNHN, Paris

métamorphose des têtards de grenouilles en fonction de leur stade de développement. *Bull. du Muséum.* 1939, 2e série, **11**, n° 1 (99-110).

Roth (Paul). — Contribution à l'étude de l'action antagoniste de la Diiodotyrosine vis-á-vis de la thyroxine. *Bull. du Muséum.* 1941, 2e série, **13**, n° 6 (611-619).

Roth (Paul). — Action antagoniste du Propionate de Testostérone dans la métamorphose expérimentale des Batraciens provoquée par la thyroxine. *Bull. du Muséum.* 1941, 2e série, **13**, n° 5 (500-503).

Roth (Paul). — Influence de la Diiodotyrosine sur les têtards de Batraciens Anoures ayant ingéré des fragments de thyroïdes pathologiques. *Bull. du Muséum*, 1942, 2e série, **14**, n° 3 (244-246).

Roth (Paul). — Les antagonistes de la thyroxine dans la métamorphose des Batraciens Anoures : la Diiodotyrosine, le Propionate de Testostérone et le Benzoate d'Œstradiol (action comparée de ces trois substances). *Bull. du Muséum*, 1942, 2e Série, **14**, n° 6 (480-483).

Roth (Paul). — Le raccourcissement du fémur et ses conséquences dans la métamorphose expérimentale des Batraciens Anoures. *Bull. Soc. Zool. de France.* 1942, n° **4** (128-131).

Roth (Paul). — Action antagoniste du Propionate de Testostérone dans la métamorphose expérimentale des Batraciens Anoures provoquée par la thyroxine (2e note). *Bull. du Muséum.* 1943, 2e série, **15**, n° 2 (99-100).

Roth (Paul). — L'éosinophilie dans les reins des Batraciens après la métamorphose expérimentale. *Bull. Soc. Zool. de France*, 1943, 68 (33-35.)

Roth (Paul). — Sur le comportement du tissu musculaire dans la métamorphose expérimentale des Batraciens. *Bull. du Muséum*, 1944, 2e série, **16**, n° 2 (260-264).

Roth (Paul). — L'exophtalmie dans la métamorphose expérimentale des Batraciens Anoures. *Bull. du Muséum.* 1944, 2e série, **16**, n° 5 (368-374).

Roth (Paul). — Rôle du rythme saisonnier dans la métamorphose expérimentale des têtards d'*Alytes obstetricans* (Laur.). *Bull. du Muséum.* 1945, 2e série, **16**, n° 6 (422-425).

Scheteingart (M.). — Le métabolisme basal chez les hyperthyroïdiens. *C. R. Soc. de Biol.* 1926, **95** (818).

Schreiber (G.). — Le disarmonie de la métamorfosi sperimentale degli. Anfibi e loro significato nella fisiologia dello sviluppo. 1934. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperimen.* **9**, fasc. 10 (1211-1212).

Schreiber (G.). — L'applicazione della leggi d'azione degli ormoni morfogenetici alla metamorfosi degli Anuri. *Arch. Zool. Ital.* 1934, **20**. (325-356).

Schreiber (G.). — La ghiandole endocrine e la metamorfosi degli Anfibi. *Boll. Soc. Adriatica. Sc. nat. Trieste.* 1937, **36** (14 p.).

Schulhof (K.). — Thyroglobulin versus thyroxin. *Ann. Journ. Physiol.* 1930, **93** (170-174).

Schulze (W.). — Weiteire Untersuchungen über Wirkung inkretorischen Drüsen-substanzen auf die Morphogenie. II. Ueber die Sprengung der

Source : MNHN, Paris

Harmonie der Entwicklung. *Arch. f. Mikrosk. Anat. und Entwickungsmech.* 1924, **101** (338-381).

Schulze (E.). Die Bedeutung der Vitamine für Schilddrüse und thyreotropen Anteil des Hypophysen Vorderlappens. *Klin. Wsch.* 1942, **21** (1120-1122).

Severinghaus (A.). — Cytological observations on secretion in normal and activated thyroids. *Zeitschr. f. Zell. und Mikroskop. Anat.* 1933, **19** (680-683).

Simonnet (H.). — Récentes acquisitions sur la biochimie et la pharmacodynamie de la glande thyroïde. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1930, **12** (579).

Slowikowska (S.). — Recherches expérimentales sur le rôle de la glande thyroïde dans la métamorphose des Batraciens. *C. R. Soc. de Biol.* 1923, **89** (1396).

Sutter (J.). — L'action antagoniste de la thyroxine et des sels de cuivre étudiée sur la métamorphose de *Rana temporaria*. *C. R. Soc. de Biol.* 1941, **135** (827).

Swingle (W. W.). — The acceleration of metamorphosis in frog larvae by thyroïd feeding and the effects upon the alimentary tract and sex glands. *Journ. exp. Zool.* 1918, **24** (521-543).

Swingle (W. W.). — Iodine and amphibian metamorphosis. *Biol. Bull.* 1923, **45** (229-253).

Swingle (W. W.). — Is the tadpoles test walid for thyroïd. *Endocrinology.* 1924, **8** (832-838).

Terroine (E. F.) et Bonnet (R.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. II. La thyroxine. *Arch. Internal. de Physiol.* 1937, **44** (265-312).

Thomson (D. L.), Collips (J. B.) and Selye (H.). — The antihormones. *Journal Amer. Med. Assoc.* 1941, **116** (132-136).

Uhlenhuth (E.). — The effect iodine and iodothyrin on the larvae of Salamander. III. The role of the iodine in the specific action of the thyroïd hormone as tested in the metamorphoses of the Axolotl larvae. *Biol. Bull.* 1922, **42** (143-152.

Uhlenhuth (E.). — The effect iodine and iodothyrin on the larvae of Salamander. 1. The effect iodothyrine and iodine on the metamorphosis of *Amblystoma maculatum*. *Endocrinology*, 1932, **6** (102-115).

Watrin (J.) et Florentin (P.). — Action comparée de l'insuline et de la thyroxine sur les glandes endocrines. *C. R., Soc. de Biol.* 1929, **100** (111).

Weil (R.) et Bernheim (G.). — Action de l'Iodure de K, de la diiodotyrosine, de la thyroxine, seuls ou combinés à la préhypophyse sur les transplants thyroïdiens. *C. R. Soc. de Biol.* 1936, **121** (449).

Went (S.), Piribaver (K.), Kesztyus (A.). — Weitere Untersuchungen über Antithyreoglobulin und Antithyroxin. *Arch. exp. Palhol. u. Pharmak.* 1940, **195** (721-726).

Woitkewitsch (A. A.). — Die gleichzeitig und zeitlich verschiedene Im-

Source : MNHN, Paris

plantation der glande thyroïdea und glande uropygialis. Gewebe an Kaulquappen des Frosches. *Z. f. Vergl. Physiol.* 1935, **22** (263-267).

WORKMAN (G.), FISHER (K. C.). — Temperature selection and the effect of temperature on movement in frog tadpoles *Ann. Journ. Physiol.* 1941, **133** (499-500).

ZONDEK (B.) und REITER (T.). — Hormonswirkung und Kationen. *Klin. Wsch.* 1923 (1344-1346).

ZWEHL (Th.). — Beiträge zur Wirkung des Diiodothyrosins in Saugetiere Versuch. *Arch. Entwicklungmechs.* 1926, **107** (458-480).

ZAVADOWSKY (B. M.) and ZAVADOWSKY (E. V.). — Application of the Axolotl metamorphosis reaction to the quantitative assay of thyroïd gland hormones. *Endocrinology*, 1926, **10** (550-559).

Source : MNHN, Paris

Pierre ANDRÉ, Impr. Paris. — 1946. — C. O. L. 40.0077.

Source : MNHN, Paris

MÉMOIRES DU MUSÉUM

Tome I. — R. Jeannel. Monographie des *Catopidae*, 433 p., janv. 1936... 400 fr.

Tome II. — Mission scientifique de l'Omo, II (Zoologie), 310 p.. 9 pl., avril 1935..... 400 »

Tome III. — E.-L. Bouvier. Etude des Saturnioïdes normaux. Fam. des Saturniidés, 354 p., 12 pl., déc. 1936..... 400 »

Tome IV. — Mission scientifique de l'Omo, III (Zoologie), 347 p., juill. 1936. 400 »

Tome V. — Fasc. 1 à 3. P. Lemoine. L'Ile-de-France, 442 p., janv. 1938. 400 »

Tome VI. — Fasc. 1. A. Brunel. Le métabolisme de l'azote d'origine purique chez les Champignons, 186 p., déc. 1936..... 130 »

Fasc. 2. C. Attems. Die von Dr C. Dawydoff in französisch Indochina gesammelten Myriopoden, p. 187-354, janv. 1938..... 240 »

Fasc. 3. G. Stiasny. Die von Dr C. Dawydoff in französisch Indochina gesammelten Gorgonarien, p. 355-368, une planche, mars 1938..... 30 »

Tome VII. — Fasc. 1. P. Lemoine. L'Ile-de-France. 2e partic. Chap. III, Valois et Multien, 176 p..... 50 »

Fasc. 2. R. Furon. Géologie du plateau iranien (Perse - Afghanistan - Bêloutchistan), p. 177-414, 8 planches et 1 carte en couleurs, août 1941..... 350 »

Tome VIII. — Mission scientifique de l'Omo, IV (Zoologie), 416 p., févr. 1938.. 400 »

Tome IX. — Mission scientifique de l'Omo, V (Zoologie), 378 p., juin 1939. 400 »

Tome X. — Fasc. 1. L. Lemoux. Contribution à l'étude de l'aldéhyde formique, 68 p., janv. 1938..... 80 »

Fasc. 2. V. Redikortzev. Les Pseudoscorpions de l'Indochine française recueillis par M. C. Dawydoff, p. 69-116, juillet 1938..... 49 »

Fasc. 3. M. Friant. Morphologie, développement et évolution du cerveau des Ongulés artiodactyles sélénodontes, p. 117-188 (avec 5 pl.), mars 1939. 99 »

Fasc. 4. Cécile Sosa-Bourdouil. Hérédité des caractères biochimiques chez les végétaux, p. 189-236 (avec 1 planche), mars 1939..... 79 »

Fasc. 5. H. Perrier de la Bathie. Les Orchidées de la région malgache. p. 237-298, mars 1939..... 60 »

Fasc. 6. P. de Beauchamp. Planaires terrestres de l'Indochine française, récoltées par C. Dawydoff, p. 299-338, une planche, juin 1939..... 33 »

Tome XI. — Paul Lemoine, René Humery et Robert Soyer. Les forages profonds du Bassin de Paris. La nappe artésienne des Sables verts, 700 p., 11 pl., une carte, 1939..... 400 »

Tome XII. — Fasc. 1. Pierre Marie. Les Foraminifères de la Craie à *Belemnitella mucronata*, du Bassin de Paris, 296 p., 37 pl., mars 1941.. 313 »

Fasc. 2. L. Berland et J. Millot. Les Araignées de l'A. O. F. — I. Les Salticides, p. 297 à 424, mars 1941..... 87 »

Tome XIII. — Fasc. 1. R. Jeannel. Les Calosomes, 240 p., 8 pl., mai 1940. 300 »

Fasc. 2. M. Vachon. Sur la systématique des Scorpions, p. 241-260, novembre 1940..... 25 »

Fasc. 3. H. Perrier de la Bathie. Révision des Flacourtiacées de Madagascar et des Comores, p. 261 à 302, décembre 1940..... 20 »

Fasc. 4. Ch. Boursin. Nouveaux *Agrotidae* paléarctiques, p. 303 à 330, 2 planches, décembre 1940..... 35 »

Fasc. 5. E. Séguy. Études sur les Diptères Hippélatoïdes pathogènes, p. 331 à 357, décembre 1940..... 20 »

Source : MNHN, Paris

Tome XIV. — Croisière du *Bongainville* aux îles australes françaises, 328 p., 10 pl., octobre 1940 ..... 400 »

Tome XV. — R. Paulian. Les premiers états des Staphylinoidea. 361 p., 2 planches, février 1941 ..... 400 »

Tome XVI. — Fasc. 1. J. Alloiteau. Revision de la collection H. Michelin. Polypiers d Anthozoaires fossiles. — 1. Crétacé, 100 p., 32 pl., octobre 1941. 209 »

Fasc. 2. R. Soyer. Les eaux souterraines du Jardio des Plantes et de ses annexes, p. 101-124, février 1942 ..... 17 »

Fasc. 3. Mlle S. Jovet-Ast. Recherches sur les Anonacées d'Indo-Chine. Anatomie foliaire. Répartition géographique, p. 125-308, novembre 1942... 174 »

Tome XVII. — B. Gèze. Géographie physique et Géologie du Cameroun occidental. — *Supplément :* Elisabeth Jérémine. Contribution à l'étude pétrographique du Cameroun occidental, 320 p., 36 pl., mars 1943..... 400 »

Tome XVIII. — Fasc. 1. P. Fauvel. Annélides Polychètes de Californie recueillies par M. Diguet, 32 p., avril 1943..... 23 »

Fasc. 2. F. Grandjean. Le développement postlarvaire d'« Anystis » (Acarien), p. 33 à 80, juillet 1943..... 42 »

Fasc. 3. A. Kh.-Iablokoff. Étbologie de quelques Élatérides du Massif de Fontainebleau, p. 81 à 160, 9 pl., octobre 1943..... 123 »

Fasc. 4. Y. de Lajonquière et Ch. Boursin. Sur une " *Conistra* " nouvelle de la faune atlanto-méditerranéenne, p. 161 à 190. 4 pl., décembre 1943. 77 »

Fasc. 5. R. Paulian. L'endosquelette thoracique des larves d'Insectes, p. 191 à 218, janvier 1944..... 45 »

Fasc. 6. W. Adam. Révision de l'« Étude mooographique de la famille des Sepiadae » d'A. T. de Rochebrune (1884), p. 219 à 242, juin 1944..... 30 »

Fasc. 7, 8 et 9. H. Perrier de la Bathie. Révision des Anacardiacées, Bursêracéees et Icacinacées de Madagascar et des Comores, p. 243 à 308. décembre 1944..... 60 »

Tome XIX. — Fasc. 1. Mission scientifique de l'Omo, VI : Faune des Terriers des Rats-Taupes, p. 1 à 214, décembre 1945..... 250 »

Fasc. 2. Mission de l'Omo, VI (*sous presse*).

Tome XX. — Croisière du *Bongainville* aux îles australes françaises (*sous presse*).

Tome XXI. — Fasc. 1. J. Arènes. Monographie du genre *Microsteira* Baker, genre endémique malgache de Malpighiacées. p 1-54, décembre 1945. 40 »

Fasc. 2. J.-R. Steffan. Contribution à l'étude de Zabrotes subfasciatus Boheman, p. 55 à 84, décembre 1945..... 30 »

Fasc. 3. V. et P. Allorge. La végétation et les groupements muscinaux des montagnes d'Algésiras, p. 85 à 116, décembre 1945..... 60 »

Fasc. 4 P. Rémy. Nouvelle contribution à la faune des Myriapodes de Corse, p. 117 à 152, décembre 1945..... 30 »

Fasc. 5. C. Delamarre Debouteville. Collemboles récoltés par Ch. Alluaud et R. Jeannel en Afrique orientale, p. 153 à 174, décembre 1945.

Fasc. 6. P. Roth. Contribution à l'étude de l'action de la thyroxine et des substances antagonistes dans la métamorphose expérimentale des Batraciens anoures, p. 175 à 273, juin 1946.

Le Gérant : R. Jeannel.

Pierre André Imp., Paris. — C. O. L. 40.0077. — Dépôt légal 2e trimestre 1946.

Source : MNHN, Paris